

# Tumorverdoppelungszeit und Histologie - ein Zusammenhang?

von  
Thomas Löffler  
aus  
Tübingen

1981



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

---

# Tumorverdoppelungszeit und Histologie - ein Zusammenhang?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich - Alexander - Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt  
von  
Thomas Löffler  
aus  
Tübingen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. E. Mühle

Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.1981

Für meine Mutter



# INHALTSVERZEICHNIS

| Inhalt                                            | Seite |
|---------------------------------------------------|-------|
| A. Einleitung                                     | 1     |
| B. Eigene Untersuchungen                          | 2     |
| I. Patientengut                                   | 2     |
| II. Methode                                       | 2     |
| 1. Hilfsmittel                                    | 2     |
| 2. Röntgenbilder                                  | 4     |
| 3. Größe der Tumoren                              | 4     |
| 4. Zeitintervall zwischen zwei Röntgenbildern     | 4     |
| 5. Fragebogen                                     | 4     |
| III. Eigene Ergebnisse                            | 5     |
| 1. Primäre Lungenkarzinome                        | 6     |
| a. Adenokarzinome der Lunge                       | 6     |
| b. Kleinzellige Plattenepithelkarzinome der Lunge | 7     |
| c. Großzellige Plattenepithelkarzinome der Lunge  | 7     |
| 2. Tuberkulome                                    | 10    |
| 3. Sekundäre Lungenkarzinome (Lungenmetastasen)   | 14    |
| a. Gastrointestinale Adenokarzinome               | 14    |
| $\alpha$ . Malignitätsgrad I.                     | 14    |
| $\beta$ . Malignitätsgrad II.                     | 14    |
| $\gamma$ . Malignitätsgrad III.                   | 17    |
| b. Melanommetastasen                              | 21    |
| b' Zusammenfassung der Melanommetastasen          | 23    |
| c. Hypernephroide Nierenkarzinome                 | 25    |

| Inhalt                                    | Seite |
|-------------------------------------------|-------|
| d. Hodenkarzinommetastasen                | 30    |
| e. Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen | 33    |
| f. Lungenmetastasen von Knochentumoren    | 40    |
| IV. Diskussion                            | 42    |
| 1. Primäre Lungenkarzinome                | 43    |
| 2. Tuberkulome                            | 46    |
| 3. Sekundäre Lungenkarzinome              | 47    |
| a. Gastrointestinale Adenokarzinome       | 47    |
| b. Melanome                               | 48    |
| c. Hypernephroide Nierenkarzinome         | 49    |
| d. Hodenkarzinome                         | 50    |
| e. Weichteilsarkome                       | 51    |
| f. Knochentumoren                         | 52    |
| C. Zusammenfassung                        | 53    |
| D. Literatur                              | 58    |
| E. Lebenslauf                             | 64    |

## A. EINLEITUNG

Die Biopsie - gedacht als Mittel zur histologischen Klassifikation - geriet gerade wieder in letzter Zeit in das Kreuzfeuer der medizinischen Fachwelt.

Es wird behauptet, daß selbst durch diesen oft sehr kleinen Eingriff die Zellkinetik eines Tumors entscheidend beeinflusst werden könne, daß durch dieses Vorgehen Zellen der Geschwulst - insbesondere einer malignen - in die Blutbahn eingeschwennt werden könnten. Die Folge sei letztlich eine raschere Metastasierung.

Mitte der fünfziger Jahre bemühten sich Autoren wie Collins, Loeffler und Tivay, die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors mathematisch zu definieren. Sie postulierten das "exponentielle Wachstum" eines Tumors; d.h. aus einer Mutterzelle entstehen zunächst 2, später 4, 8, 16 usw. Tochterzellen. Als Maßeinheit konzipierten diese Autoren die Tumorverdoppelungszeit ( $t_D$ ). Sie umfaßt die Zeitspanne, in der sich das Volumen einer Geschwulst verdoppelt hat.

Gerstenberg stellte später - ebenso wie andere Autoren - auch qualitative Regeln auf: Betrage die Tumorverdoppelungszeit weniger als 5 oder mehr als 500 Tage, so sei ein maligner Zellprozess unwahrscheinlich. Eine unblutige Methode zur histologischen Klassifikation schien gefunden.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, Zusammenhänge zwischen Tumorverdoppelungszeit und der histologischen Qualität zu untersuchen und damit letztlich einen Ausblick für die klinische Bedeutung der Tumorverdoppelungszeit zu geben.

## R. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

### I. Patientengut

Grundlage dieser Arbeit bilden 2974 Krankengeschichten von Patienten, die sich in den Jahren 1956 - 1975 wegen eines benignen oder malignen, eines primären oder sekundären Lungenprozesses in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg in Behandlung befanden. Etwa 10 000 Röntgenbilder der Lunge haben wir begutachtet. In die engere Wahl zogen wir jedoch nur solche, deren Lungenherde scharf abgrenzbar waren. Daher blieben letztlich 185 Krankengeschichten übrig. Es stellte sich dabei heraus, daß von diesen Patienten oftmals nur eine einzige Röntgenaufnahme vorlag. Oder das Zeitintervall zwischen zwei Aufnahmen war häufig zu klein. Wir wandten uns daher an die Hausärzte, an die weiterbehandelnden Fachärzte und Krankenhäuser, weiter an Kurkliniken, Sanatorien und Gesundheitsämter mit der Bitte, uns weitere Röntgenaufnahmen zur Verfügung zu stellen. Daneben bemühten wir uns an den Universitätskliniken in Erlangen selbst, entsprechend auswertbare Bilder der o.g. Patienten zu beschaffen.

Alle so erhaltenen Aufnahmen wurden im Hause fotokopiert, die Originale sofort wieder zurückgesendet.

Nicht bei allen Stellen fand unser Bitten Gehör, sodaß letztendlich 70 Patienten mit insgesamt 125 Rundherden übrig blieben.

Jene Aufnahmen mußten folgende Bedingungen erfüllen: Mindestens zwei Röntgenbilder mußten vorliegen mit einem ausreichenden Zeitintervall von mehr als 30 Tagen.

### II. M e t h o d e

#### 1. Hilfsmittel

Als technisches Hilfsmittel diente uns ein von Prof. Gerstenberg entwickelter Rechenstab, den er uns sofort auf unsere Bitte um Zusendung in kollegialer Weise zur Verfügung stellte.

An dieser Stelle sei ihm herzlich dafür gedankt.

Der Rechenstab nämlich ersetzte die von Collins und Mitarbeitern angegebene mathematische Gleichung zur Errechnung der Tumorverdoppelungszeit:

$$t_D = \frac{1 - \log e}{\log v_t - \log v_{to}}$$

$v_t$  = Tumolvolumen zur Zeit  $t$   
 $v_{to}$  = " zur Anfangszeit  $t_o$

Dieser Rechenstab ermöglicht es, daß die  $t_D$  aus den gemessenen Werten rasch und problemlos berechnet werden kann. Es genügt, den Durchmesser des Lungenherdes zu bestimmen, welcher sich dem Untersucher auf dem Röntgenbild zweidimensional darstellt. Dieser wurde vermittels eines Stechzirkels direkt von der Röntgenaufnahme abgenommen.

Da es aber hin und wieder zutraf, daß sich ein Tumordurchmesser unter zehn Millimeter befand, mußte auf den Rechenstab verzichtet werden. Seine Skala nämlich sieht erst Werte von zehn Millimeter und darüber vor. Es wurde dann auf die Gleichung zurückgegriffen, die Grundlage für die Konstruktion des Rechenstabes war:

$$t_D = \frac{0,1 \cdot t}{\log D_t - \log D_{to}}$$

$D_t$  = Tumordurchmesser zur Zeit  $t$   
 $D_{to}$  = " zur Anfangszeit  $t_o$

Die Abnahme des Durchmessers mit dem Stechzirkel gestaltete sich bei runden Lungenherden meist einfach. Bot ein Tumor durch die Projektion jedoch eine elliptische Form, so wurde der größte und der darauf senkrecht stehende Durchmesser ermittelt. Aus beiden Werten wurde dann das arithmetische Mittel gebildet.

Lagen mehr als zwei Röntgenaufnahmen vor, so wurde zusätzlich zu den Werten  $t_{D1}$ ,  $t_{D2}$ ... etc. der Mittelwert  $t_{DM}$  errechnet. Dazu wurde der Durchmesser des zeitlich ersten und letzten Rundherdes und der dazwischen liegende Zeitbschnitt herangezogen.

## 2. Röntgenbilder

Die meisten Aufnahmen sind im anterioren - posterioren Strahlengang mit einem Fokusabstand von etwa 1,80 Meter geschossen.

Lagen jedoch nur Schichtaufnahmen vor, so wurden die Verlaufs-kontrollen der Lungenrundherde nur mit weiteren tomografischen Bildern verglichen. Ein Ausmessungsergebnis, daß sich aus Schicht-aufnahmen und a.p. Aufnahmen gemischt ergeben hätte, wurde also nicht durchgeführt.

## 3. Größe der Tumoren

Da dem menschlichen Auge optische Erkennbarkeitsgrenzen gesetzt sind, wird allgemein als untere Grenze zur Diagnostik ein Grö-Bendurchmesser von 5 - 6 Millimeter angesetzt. Der bei unserer Arbeit kleinste ermittelte Rundherd maß 5,9 Millimeter im Durch-messer.

Man sollte meinen, daß bei den größeren berechneten Tumoren - in dieser Arbeit als Maximum 87 Millimeter - das Abmessen kein Problem darstelle. Jedoch sind solche Geschwülste oft sehr schwierig von den sie umgebenden Atelektasen und Entzündungen abzugrenzen. Daher konsultierten wir in Zweifelsfällen einen erfahrenen Röntgenologen. In unserem Falle half uns in kolle-gialer Weise Herr Dr. med. G. Kemmerer. Es sei ihm an dieser Stelle dafür herzlich gedankt!

## 4. Zeitintervall zwischen zwei Röntgenbildern

Wie bereits oben erwähnt, nahmen wir - wie von Prof. Gersten-berg gefordert - ein freies Intervall von 30 Tagen als untere Grenze für unsere Berechnungen .

## 5. Fragebogen

Alle für unsere Arbeiten wichtigen Daten wurden auf einem eigens dafür erstellten Personalbogen festgehalten. Er bil-dete später durch seine Angaben die Grundlage für die zu erstellende Statistik.

### III. E i g e n e E r g e b n i s s e

Es lagen vor:

#### 1. Primäre Lungenkarzinome:

13 Lungenrundherde bei 13 Patienten, davon

- a) Adenokarzinome : 2 Lungenrundherde bei 2 Patienten
- b) Kleinzellige Plattenepithelkarzinome: 1 Lungenrundherd bei 1 Patienten
- c) Großzellige Plattenepithelkarzinome: 10 Lungenrundherde bei 10 Patienten.

#### 2. Tuberkulome: 5 Lungenrundherde bei 3 Patienten.

#### 3. Sekundäre Lungenkarzinome ( = Lungenmetastasen): 107 Lungenrundherde bei 47 Patienten, davon

a) Gastrointestinale Adenokarzinome: 23 Lungenrundherde bei 13 Patienten, davon

- α) Malignitätsgrad I. : 2 Lungenrundherde bei 2 Patienten
- β) Malignitätsgrad II. : 5 Lungenrundherde bei 5 Patienten
- γ) Malignitätsgrad III. : 16 Lungenrundherde bei 6 Patienten.

b) Melanommetastasen: 14 Lungenrundherde bei 7 Patienten

c) Hypernephroide Nierenkarzinome ( sog. Grawitztumoren): 15 Lungenrundherde bei 7 Patienten

d) Hodenkarzinome: 9 Lungenrundherde bei 3 Patienten, davon

- α) Choriokarzinome: 4 Lungenrundherde bei 1 Patienten
- β) Maligne embryonale Hodenteratome: 2 Lungenrundherde bei 1 Patienten
- γ) Teratokarzinome: 3 Lungenrundherde bei 1 Patienten.

e) Weichteilsarkome: 33 Lungenrundherde bei 13 Patienten, davon

- α) Retothelsarkome: 1 Lungenrundherd bei 1 Patienten
- β) Fibrosarkom: 4 Lungenrundherde bei 3 Patienten
- γ) Myosarkom: 1 Lungenrundherd bei 1 Patient
- δ) Neurosarkom: 3 Lungenrundherde bei 2 Patienten
- ε) Malignes Synovialiom: 12 Lungenrundherde bei 3 Patienten
- ζ) Maligner embryonaler Parotismischtumor: 6 Lungenrundherde bei 1 Patienten
- η) Schilddrüsenkarzinom: 6 Lungenrundherde bei 2 Patienten

f) Knochentumoren: 13 Lungenrundherde bei 4 Patienten

ad III. 1.: Primäre Lungenkarzinome

1a: Adenokarzinome der Lunge

Tabelle 1: Streubreite der Adenokarzinome der Lunge:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{D3}$ | $t_{D4}$ | $t_{Dm}$ | $t_D$ | Streubreite |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 5        | 660      | 420      | 890      | 130      | 658      | $\pm$ | 380         |
| 50       | 130      |          |          |          |          |       |             |

Aus Tabelle 1 wird deutlich sichtbar, daß bei dem Adenokarzinom des Patienten 5 der Lungenrundherd - gemessen über einen Zeitraum von 5 Jahren und 10,5 Monaten - durchaus eine sehr unterschiedliche  $t_D$  aufweist. Dies wird mit der Streubreite von  $\pm 380$  deutlich. Sie berechnet sich aus dem arithmetischen Mittel von  $t_{D \max}$  und  $t_{D \min}$ .

1b: Kleinzellige Platten epithelkarzinome der Lunge

Tabelle 2: Streubreite der kleinzelligen Platten-  
epithelkarzinome der Lunge:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{D3}$ | $t_{D4}$ | $t_{D5}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubr. |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|----------|
| 23       | 330      | 190      | $\infty$ | 290      | 800      | 387      | $\pm$ | 400      |

Auffällig an der Biokinetik dieses Rundherdes ist seine  $t_{D3} = \infty$ . Dies bedeutet, daß der Tumor in der hier beobachteten Zeit sein Wachstum eingestellt zu haben scheint, um sich jedoch später durchaus zu vergrößern. Hier zeigt sich, daß die Faustregel  $t_D < 5d$  und  $t_D > 500d$  = Benignität eines Tumors nicht gilt. Die Histologie des Tumors bei einer später erfolgten Resektion im Gesunden erbrachte die Malignität dieser Geschwulst.

1c: Großzellige Plattenepithelkarzinome der Lunge

Tabelle 3: Streubreite der großzelligen Platten-  
epithelkarzinome der Lunge:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubreite |
|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 12       | 140      | 110      | 125      | $\pm$ | 15          |
| 13       | 160      |          |          |       |             |
| 16       | 62       |          |          |       |             |
| 17       | 44       |          |          |       |             |
| 25       | 860      |          |          |       |             |
| 43       | 50       |          |          |       |             |
| 58       | -94      |          |          |       |             |
| 60       | 170      |          |          |       |             |
| 65       | 89       |          |          |       |             |
| 70       | 150      |          |          |       |             |

Tabelle 3 zeigt, daß 8 Lungenrundherde = 80 % mit ihren dazugehörigen  $t_D$  - Werten im "Intervall der Malignität" , d.h. zwischen  $t_D > 5d$  und  $t_D < 500d$ , zu liegen kommen. Auffällig ist aber, daß der Herd von Patient Nr. 25 eine doch über diesem Intervall liegende  $t_D$  von 860 aufweist.

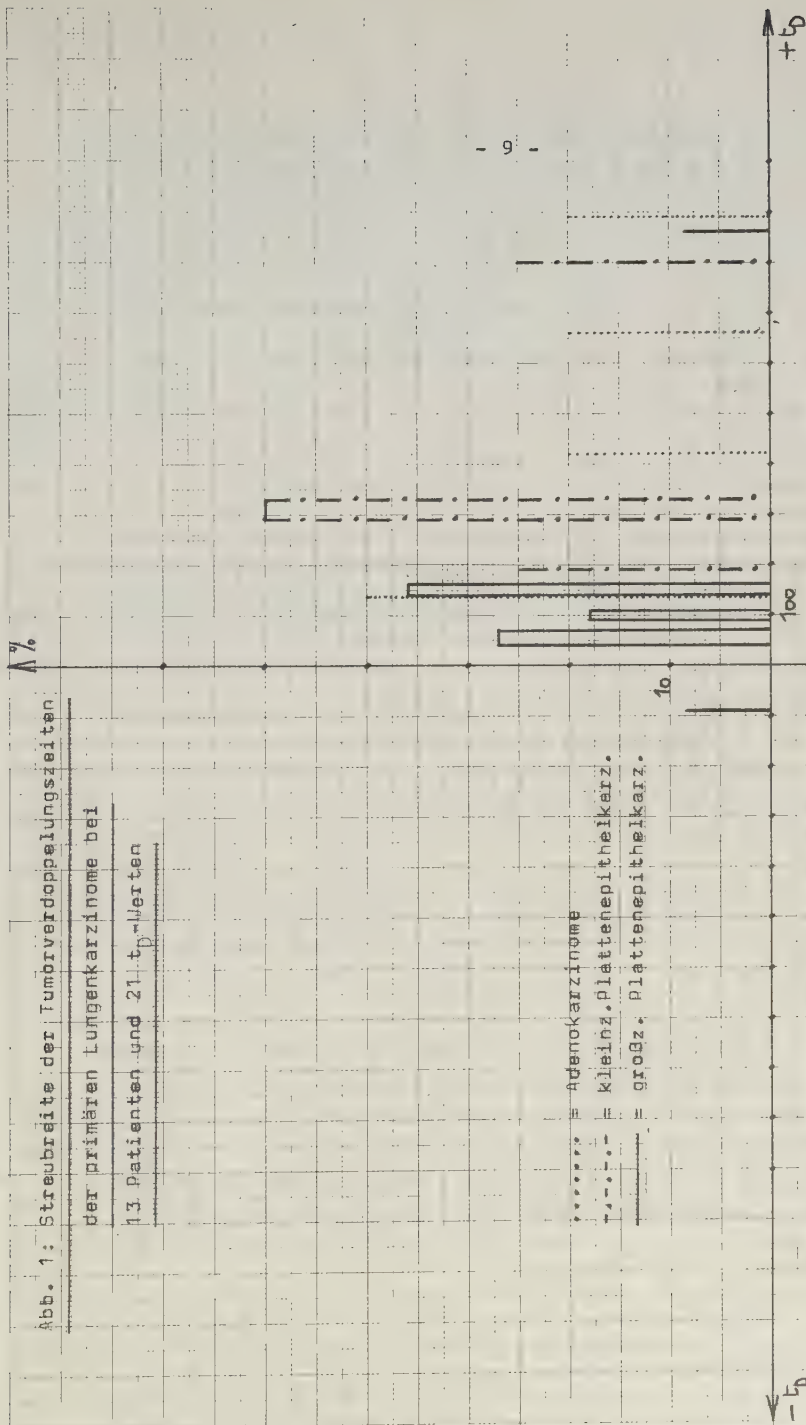
In seiner Arbeit "Krebsbekämpfung - Hoffnung und Realität" von H. Oeser weist der Autor vorsichtig daraufhin , daß "möglicherweise eine dritte, von der linearen und von der exponentiellen abweichende Gesetzmäßigkeit für das Tumorstadium existiere".

Diese - nennen wir sie - "individuelle Gesetzmäßigkeit" einer Geschwulst wird bei dem Beispiel des Patienten Nr. 58 besonders unterstrichen, wo ein negativer  $t_D$  - Wert von -94 berechnet worden ist. Mit anderen Worten: Der Tumordurchmesser hat sich im beobachteten Zeitraum verkleinert!

An Hand der Krankengeschichte konnten wir keinerlei Hinweise dafür finden, daß bei dem Patienten eine andere Therapie - etwa in Form einer Zytostase oder Bestrahlung - als die letztlich erfolgte Resektion durchgeführt worden ist.

Abb. 1: Streubreite der Tumorverdopplungszeiten  
der primären Lungenkarzinome bei

13 Patienten und 21  $t_D$ -Werten



ad III. 2. :Tuberkolome

Tabelle 4 : Streubreite der Tuberkolome

| Pat-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{D3}$ | $t_{D4}$ | $t_{D5}$ | $t_{D6}$ | $t_{D7}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubreite |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 6       | 8863     |          |          |          |          |          |          |          |       |             |
| 20A     | 91       | -120     | 190      | 105      | -290     | -95      | -40      | -740     | $\pm$ | 465         |
| B       | -900     | 84       |          |          |          |          |          | -1810    |       | 492         |
| C       | 77       |          |          |          |          |          |          |          |       |             |
| 51      | 1225     |          |          |          |          |          |          |          |       |             |

Bestätigt wird hier die Benignität eines Tumors, der einen Wert von  $> 500d$  aufweist, wie hier bei Patient Nr. 6 und 51. Dies bedeutet, daß beide Tumoren ein sehr langsames Wachstum aufweisen. Sicherlich ist dies auf die parallel zur Beobachtungszeit eingesetzte tuberkulostatische Therapie zurückzuführen.

Bei Patient Nr. 20 mit den 3 Lungenrundherden A bis C fällt die große Schwankungsbreite auf. Die maximale Tumorverdoppelungszeit bei dem Herd A kommt bei 190 zu liegen. Die kleinste Tumorverdoppelungszeit liegt bei  $t_D = -290$ . Beide Werte erbringen somit Resultate, die nicht mehr im benignen Intervall erscheinen.

Zweifellos ergibt der Wert  $t_{DM} = -740$  - somit ein rückläufiges Wachstum des Tumors - eine mathematisch statistisch gesehen benigne Kinetik.

Betrachtet man die 3 Lungenrundherde A bis C gemeinsam und verfolgt ihr Verhalten, so muß man den Schluß ziehen, daß selbst die verschiedenen Tumoren desselben Patienten ihr individuelles Eigenleben führen: Zunächst zeigen die Herde A und C eine schnelle Wachstumstendenz, wohingegen sich Herd B deutlich verkleinert. Die Herde B und C schließlich sind wenig später verschwunden. Tumor A hingegen widersteht länger der tuberkulostatischen Therapie.

Nimmt man letztlich alle zehn gemessenen  $t_D$ -Werte dieses Patienten her, so liegen nur 5 = 50% von ihnen innerhalb des von Prof. Gerstenberg postulierten Benignitätsintervalls.

Abb. 2: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten  
der Tuberkulome bei  
3 Patienten und 12  $t_D$ -Werten

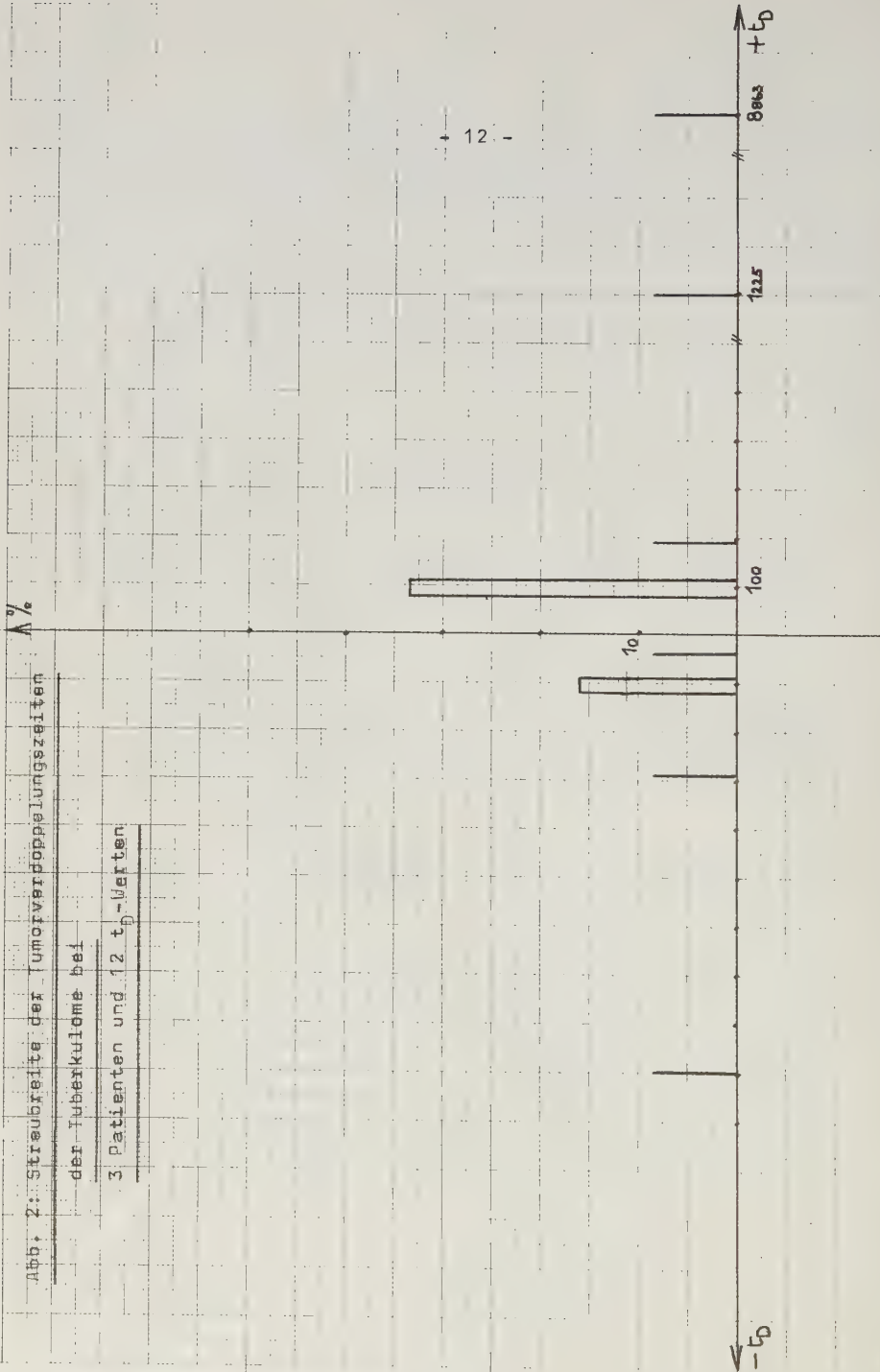
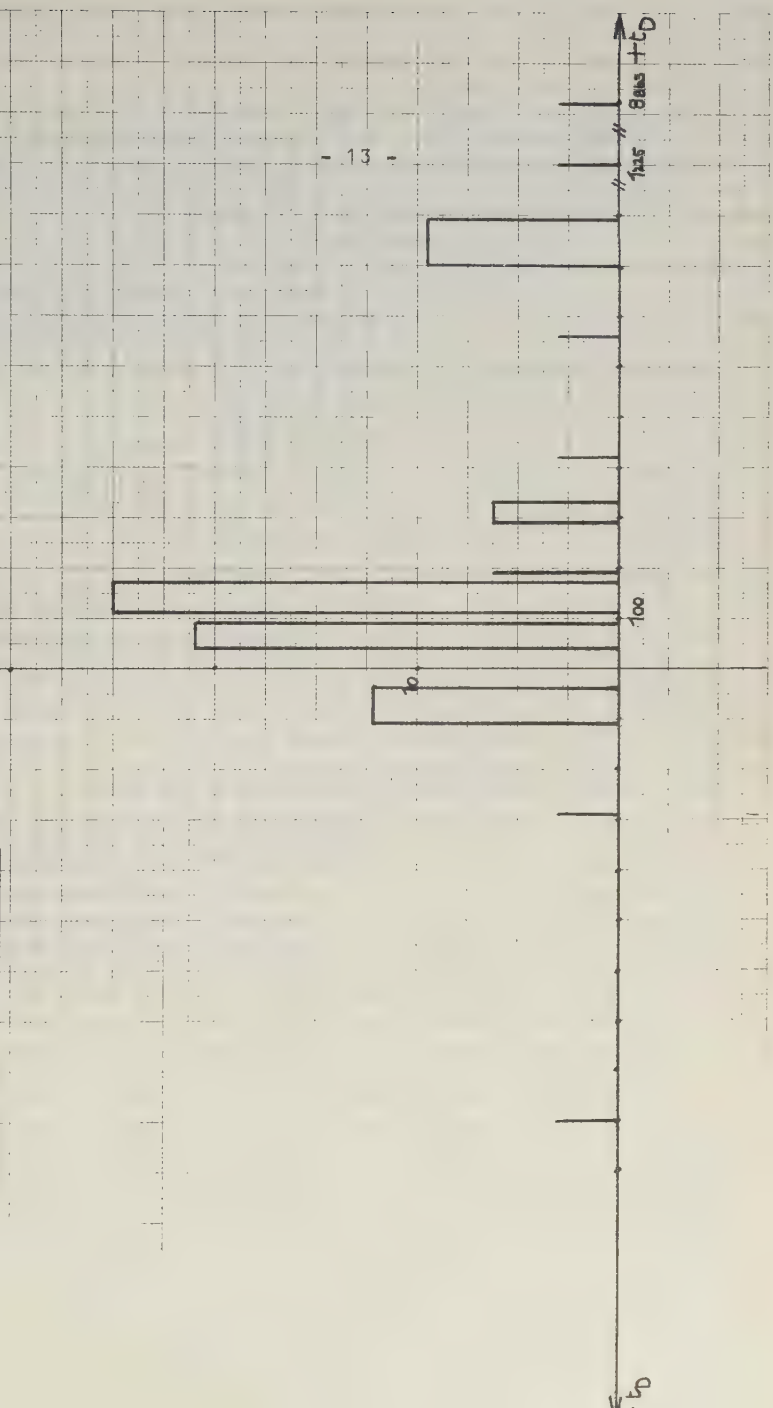


Abb. 3: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten

sämtlicher primärer Lungentumoren bei

16 Patienten und 33  $t_D$ -Werten



ad III. 3.: Sekundäre Lungenkarzinome (= Lungenmetastasen)

3a: Gastrointestinale Adenokarzinome (aufgeschlüsselt in Malignitätsgrad I. bis III.)

α) Malignitätsgrad I.:

Tabelle 5: Streubreite der gastrointestinalen Adenokarzinome Malignitätsgrad I.:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ |
|----------|----------|
| 33       | 41       |
| 38       | 50       |

Bei beiden Patienten liegt die  $t_D$  recht niedrig. Ein Hinweis für das rasche Wachstum der Tumormetastase. Es handelt sich in beiden Fällen um Tochtergeschwülste eines Rektumskarzinoms in 10 bzw. 12 Zentimeter Höhe. Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs waren keine Metastasen - z.B. Befall der regionalen Lymphknoten - nachgewiesen worden.

β) Malignitätsgrad II.:

Tabelle 6: Streubreite der gastrointestinalen Adenokarzinome Malignitätsgrad II.:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubreite |
|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 19       | 34       |          |          |       |             |
| 31       | 47       | 735      | 181      | ±     | 344         |
| 35       | 320      |          |          |       |             |
| 36       | 73       |          |          |       |             |
| 46       | 115      |          |          |       |             |

Die ausgemessenen Tumoren der oben angeführten Patienten stammen in 3 Fällen (Patient Nr. 19, 36, 46) von einem primären Rektumkarzinom, in einem Fall (Patient Nr. 31) aus dem Sigmadarmbereich, und bei dem Fall Nr. 35 trat die Lungenmetastase 4 Jahre nach einem operierten Magenkarzinom auf.

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß bei unserer Arbeit nur gut ausmeßbare Tumore (kleinster, berechneter Tumordurchmesser: 5,9 Millimeter) ausgewertet worden sind.

Zum Beispiel wurde bei Patient Nr. 46 keine Resektion des Lungenrundherdes vorgenommen, obwohl die Tabelle den Anschein erwecken mag, als ob lediglich eine einzige Tochtergeschwulst in der Lunge vorhanden sei. Denn gleichzeitig - und daß zeigte sich bei vielen Patienten - war es zu einer multiplen und miliaren Aussaat der Tumorzellen gekommen. Aus diesem Grund unterblieb hier die Resektion.

Eine Berechnung solcher kleinsten Metastasen hätte ein exaktes Messverfahren zu einer grob vereinfachten und damit wahrscheinlich falschen Schätzung abgewertet.

Erwähnt sei noch, daß bei Patient Nr. 35 eine Röntgenbestrahlung von 3 x 700 R erfolgte.

Es sei hier generell bemerkt, daß die Therapie der Metastasen - falls nicht ausdrücklich anders erwähnt - bei unserem gesicherten Krankenmaterial immer in einer Resektion im Gesunden bestand; daß keine anders geartete Therapie erfolgte. Letzteres Vorgehen geschah natürlich immer dann, wenn es zu einer weiteren Metastasierung in andere Organe gekommen war oder der Patient nicht operationsfähig bzw. operationswillig war.

Es sei hier am Rande darauf hingewiesen, daß Autoren wie Hegemann und E. Mühe in ihrer Arbeit: "Die Resektion von Metastasen und Rezitiven" nachweisen konnten, daß "die Erfolge der Metastasen - und Rezitivoperation bei richtiger Indikation den der Primärkarzinomchirurgie nahekommen. Voraussetzung ist

die Frühdiagnose. Häufige und sorgfältige Kontrolluntersuchungen im Anschluß an den Ersteingriff sind dazu unerlässlich. "

Betrachtet man nun aber die Tabelle 6 dieser Arbeit, so läßt sich zusammenfassend feststellen, daß der Großteil der Metastasen von Adenokarzinomen des Malignitätsgrades II. rasch wachsende Tumoren darstellen.

Die deutliche Verlangsamung der Biokinetik bei Patient Nr. 31 -  $t_{D2} = 735$  (ohne zusätzliche Therapie) - mag wiederum ein Indiz für die Unberechenbarkeit eines Tumors sein.

Die recht hohe  $t_D$  von 320 bei Patient Nr. 35 könnte man hingegen auf die erfolgte Bestrahlung zurückführen.

γ) Malignitätsgrad III.:

Tabelle 7: Streubreite der gastrointestinalen  
Adenokarzinome Malignitätsgrad III.:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubreite |
|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 21A      | 110      |          |          |       |             |
| B        | 82       |          |          |       |             |
| C        | 140      |          |          |       |             |
| D        | 78       |          |          |       |             |
| E        | 90       |          |          |       |             |
| 22A      | 63       |          |          |       |             |
| B        | 90       |          |          |       |             |
| C        | 68       |          |          |       |             |
| 41A      | 56       |          |          |       |             |
| B        | 38       |          |          |       |             |
| 47       | 155      |          |          |       |             |
| 48A      | 115      |          |          |       |             |
| B        | 125      |          |          |       |             |
| C        | 105      |          |          |       |             |
| 63A      | 47       | 94       | 85       | $\pm$ | 23,5        |
| B        | 80       | 118      | 102      | $\pm$ | 19          |

Bei dieser Gruppe, bei den Adenokarzinommetastasen III. Grades, gibt lediglich die Krankengeschichte von Patient Nr. 21 einen Hinweis, daß hier eine Behandlung - mit einem Zytostatikum (Sanamycin) - erfolgt ist. Jedoch gleichen die dort berechneten  $t_D$ -Werte durchaus denen, die wir von weiterhin nicht behandelten Patienten erhielten:

Bereits auf den ersten Blick fällt die dicht gedrängte Anzahl von Tumorverdoppelungszeiten um  $t_D = 90$  auf:

In der Spanne von  $t_D > 60$  und  $t_D < 120$  liegen bereits 68,8% aller Rundherde dieser histologischen Gruppierung. Faßt man alle hier erstellten Ergebnisse zusammen, so kann die Bandbreite der gemessenen  $t_D$ -Werte von  $t_D = 38$  bis  $t_D = 155$  durchaus als schmal bezeichnet werden.

Weiterhin fällt beim Vergleich der  $t_D$ -Werte verschiedener Metastasen des gleichen Patienten eine relativ große Homogenität auf. So beträgt bei Patient Nr. 21 die Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten  $\pm 31$  und bei Patient Nr. 48 mit seinen Metastasen A bis C lediglich  $\pm 10$ , um nur 2 Beispiele genannt zu haben.

Bei Patient Nr. 63 wird deutlich, daß auch die Kinetik der Metastasen kontinuierlich - fast gesetzmäßig - zu erfolgen scheint.

Man muß daher festhalten, daß keine der bisher aufgeführten histologischen Gruppen - ob Primär- oder Sekundärkarzinome, bzw. Tuberkelome der Lunge - der Theorie vom Zusammenhang zwischen Tumorverdoppelungszeit und Histologie so sehr Auftrieb gegeben hat.

3a:  $\alpha$ ) bis  $\gamma$ ): Zusammenfassung von gastrointestinalen Adenokarzinomen des Malignitätsgrades I. bis III.:

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Abbildungen fällt hier - Abbildung 4 - doch die große Dichte im Bereich der Werte  $t_D = 20$  bis  $t_D = 180$  auf. So befinden sich allein in der Zone  $t_D = 40$  bis  $t_D = 120$  bereits knapp 70% der berechneten Werte von 23 Lungenrundherden. Lediglich der  $t_D$ -Wert von 320 bei Patient Nr. 35 fällt gewissermaßen aus der Rolle, was jedoch mit der hier eingesetzten Röntgentherapie in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Abb. 4: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten 100

der gastrointestinalen Adenokarzinome

unterschieden nach Malignitätsgrad I.-III.

bei 13 Patienten und 26  $t_D$ -Werten

----- = Malignitätsgrad I.

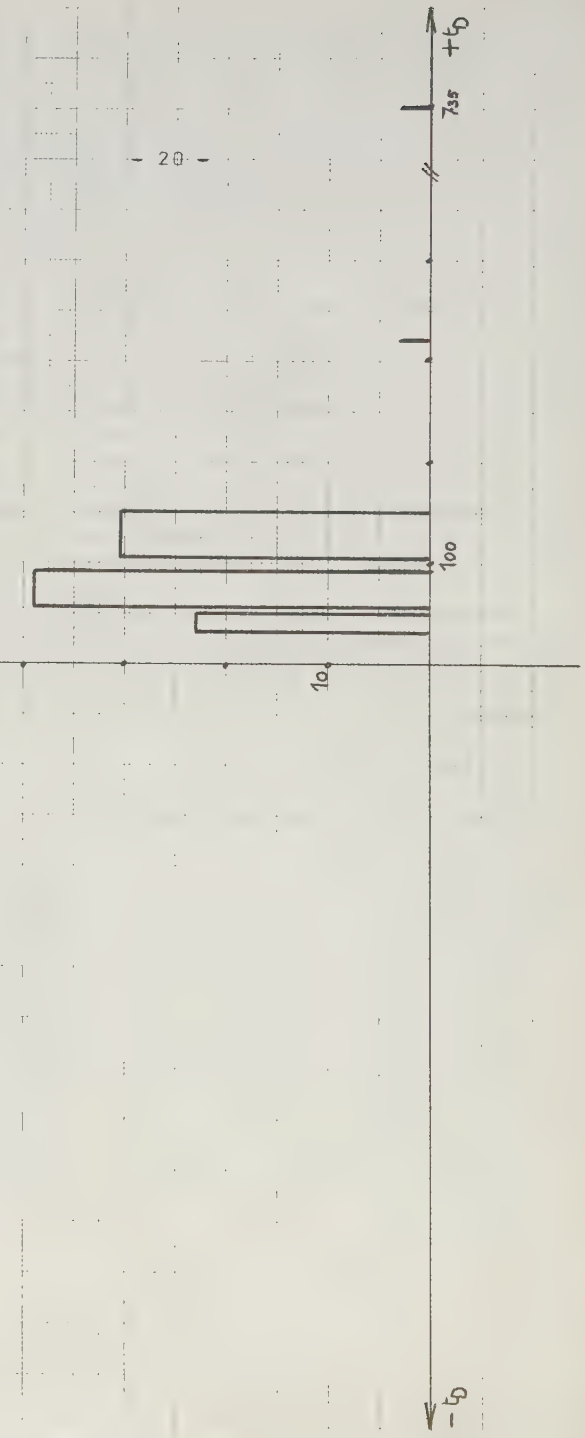
— = Malignitätsgrad II.

..... = Malignitätsgrad III.



%

Abb. 5: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten  
 sämtlicher gastrointestinaler Adenokarzinome bei 13 Patienten und 26  $t_D$ -Werten



Insgesamt bleibt demnach festzuhalten, daß bei der histologischen Gruppe von Adenokarzinomen, deren Primärherd im Magen-Darm-Trakt liegt, eine Verbindung zwischen Tumorverdoppelungszeit und Histologie - wie bereits oben angedeutet - zu bestehen scheint.

3b: Melanommetastasen

Tabelle 8: Streubreite der Melanommetastasen  
der Lunge:

| Pat.-Nr. | t <sub>D1</sub> | t <sub>D2</sub> | t <sub>D3</sub> | t <sub>DM</sub> | t <sub>D</sub> | Str.-Breite |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------|
| 10A      | 42              |                 |                 |                 |                |             |
| B        | 25              |                 |                 |                 |                |             |
| 18A      | 82              | 110             |                 | 97              | ±              | 14          |
| B        | 98              |                 |                 |                 |                |             |
| C        | 68              |                 |                 |                 |                |             |
| 28       | 68              | 130             |                 | 75              | ±              | 31          |
| 40A      | 19              |                 |                 |                 |                |             |
| B        | 43              |                 |                 |                 |                |             |
| C        | 39              |                 |                 |                 |                |             |
| D        | 37              |                 |                 |                 |                |             |
| 55A      | 98              | 280             | 190             | 154             | ±              | 91          |
| B        | 930             | 135             | 110             | 177             | ±              | 410         |
| 64       | 110             |                 |                 |                 |                |             |
| 68       | 140             |                 |                 |                 |                |             |

Tabelle 8 zeigt, daß bei 4 von 7 Patienten es bereits zu einer mehrmaligen Aussaat von Metastasen gekommen war, was gerade Patient Nr. 40 mit seinen 4 ausgemessenen Lungenrundherden deutlich macht.

Zur bereits erfolgten Therapie - die oft in einem Versuch der Resektion von Primärmetastasen in der Lunge und Entfernung der regionalen Lymphdrüsen bestand - kamen später, als dennoch Rezidive, bzw. neue Metastasen auftraten, folgende Behandlungsmöglichkeiten zum Tragen:

- Zytostase mit Trenimon - noch unter der Operation - wie bei Patient Nr. 40 und 68.
- Impfung mit Tumorstoffen, wie bei Patient Nr. 10.

Bei den anderen geschilderten Fällen unterblieb neben der chirurgischen Therapie eine weitere Behandlung.

Verglichen sollen zunächst nur Metastasen gleicher Behandlungsmodalitäten, wie z.B. Resektion und Zytostase - so geschehen bei Patient Nr. 40 und 68.

Daneben wird einzeln besprochen die Entwicklung der Metastasen des mit Tumorstoffen behandelten Patienten.

Als dritte Gruppe folgt dann die rein chirurgisch angegangenen Fälle, um am Ende dieser Besprechung von Melanometastasen alle  $t_D$ -Werte zusammen zu sehen.

Bei den zusätzlich mit Zytostatika behandelten Patienten fällt die enorm schnelle Geschwindigkeit des Tumorstoffwachstums bei Patient Nr. 40 auf. Gleichzeitig wird hier eine Geschlossenheit der  $t_D$ -Werte offensichtlich: Nimmt man die 5 Lungenrundherde beider Patienten (Nr. 40 und 68) her, so liegen bereits 4 = 80% im Bereich von  $t_D = 10$  bis  $t_D = 40$  !

Bei Patient Nr. 10 ist anmerkwürdig, daß der Versuch - parallel zur Resektion - mit Tumorstoffen das rasche Wachstum nicht zum Stehen bringt. Auch hier liegen die  $t_D$ -Werte um 30.

Auch bei der 3. Gruppe der an Melanometastasen der Lunge erkrankten Patienten ist die hohe Dichte der ausgewerteten Zahlen festzuhalten: Im Abschnitt  $t_D = 60$  bis  $t_D = 110$  liegen bereits 71,4% aller Fälle.

Bei 2 von 3 Patienten, die mehrere Lungenmetastasen aufzuweisen hatten, kann man ebenfalls von einem gleichförmigen Wachstum der verschiedenen Tumoren desselben Patienten - hier Patient Nr. 18 und 40 - sprechen. Umso auffallender sind die Werte bei Patient Nr. 55: Metastase A beginnt mit einem schnellen Wachstum von  $t_D = 98$ , verlangsamt dies, wie der Wert  $t_D = 280$  zeigt, um letztlich wieder - gewissermaßen wie nach einer Verschnaufpause - sich rascher zu vergrößern. Insgesamt liegen aber alle  $t_D$ -Werte der Metastase A in der von Prof. Gerstenberg festgelegten Malignitätszone von  $t_D > 5$  und  $t_D < 500$ .

Außerhalb dieser Zone kommt jedoch der Wert  $t_{D1}$  der Metastase B des gleichen Patienten zu liegen. Der Tumor zeigt hier eine sehr eigenwillige Kinetik: Denn das langsame Wachstum ( $t_{D1} = 930$ ) läßt zunächst annehmen, hier handele sich um einen benignen Lungenprozess. Dann aber explodiert gleichsam eine Zeitbombe in der Geschwulst, die eine immer rascher ansteigende Geschwindigkeit von Tumorzellteilungen nach sich zieht: Ihre  $t_D$ -Werte sinken auf 135, auf 110. Die Messungen des Tumordurchmessers verdeutlichen dieses Geschehen wohl noch besser:

26.06.73: Durchmesser = 10,5 Millimeter

30.11.73: Durchmesser = 10,9 Millimeter

15.05.74: Durchmesser = 14,6 Millimeter

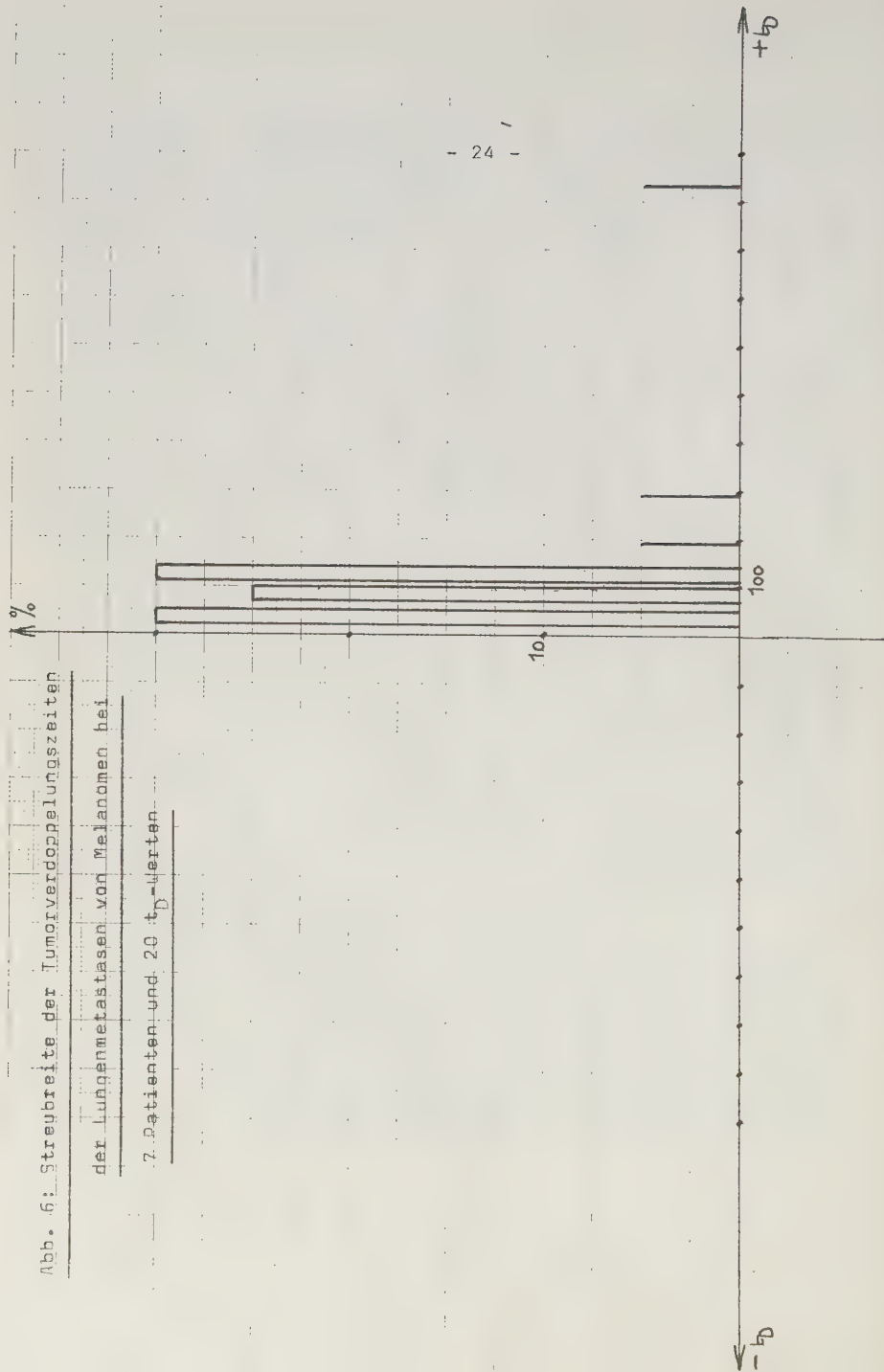
26.08.74: Durchmesser = 18,1 Millimeter.

Im berechneten Zeitraum von etwas mehr als einem Jahr ist also fast eine Verdoppelung des Durchmessers eingetreten!

### 3b: Zusammenfassung von Melanommetastasen der Lunge:

Abbildung 6 läßt bei den Melanommetastasen einen Gipfel bei  $t_D = 65$  erkennen. Im Abschnitt  $t_D > 20$  und  $t_D < 110$  liegen bereits 78,6% aller errechneten Werte. Nehmen wir bei mehreren  $t_D$ -Werten einer Metastase die  $t_{DM}$ -Werte alleine her, so liegen schließlich alle Ergebnisse im Bereich  $t_D > 5$  und  $t_D < 500$ , also innerhalb der sogenannten Malignitätszone.

Abb. 6: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten  
der Lungenmetastasen von Melanomen bei  
2. Patienten und 20 t<sub>D</sub>-Werten



Gerade aber das Beispiel von Patient Nr. 55 zeigt, daß weiterhin Skepsis geboten bleibt, zumal sich dort ein Wert mit  $t_0 = 930$  deutlich von den "malignen" abhebt. Hätte man lediglich diese Metastase isoliert betrachtet - und dies unter Nichtbeachtung der Vorgeschichte des Patienten - so hätte man zu dem Ergebnis kommen müssen, es handle sich um einen benignen Prozess der Lunge. 5 Monate wären dabei nutzlos vergangen.

So bleibt bei dieser Gruppe die Frage offen: Hat hier eine Ausnahme die Regel bestätigt oder existiert eine solche Regel nicht?

3c: Hypernephroide Nierenkarzinome (sog. Grawitz-tumoren):

Tabelle 9: Streubreite der Lungenmetastasen von hypernephroiden Nierenkarzinomen:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{D3}$ | $t_{D4}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubreite |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 4A       | 185      |          |          |          |          |       |             |
| B        | 392      |          |          |          |          |       |             |
| C        | $\infty$ |          |          |          |          |       |             |
| 8        | 150      | 290      | 990      |          | 420      | $\pm$ | 420         |
| 11A      | 130      |          |          |          |          |       |             |
| B        | 18       |          |          |          |          |       |             |
| C        | 30       |          |          |          |          |       |             |
| D        | 24       |          |          |          |          |       |             |
| 27A      | 71       |          |          |          |          |       |             |
| B        | 46       |          |          |          |          |       |             |
| 29A      | -44      |          |          |          |          |       |             |
| B        | -51      | -140     |          |          | -95,5    | $\pm$ | 44,5        |
| 45A      | 76       | 190      |          |          | 133      | $\pm$ | 57          |
| B        | 82       |          |          |          |          |       |             |
| 53       | 255      | 510      | -480     | 195      | 595      | $\pm$ | 367,5       |

Es sind in dieser Gruppe 15 Lungenrundherde von 7 Patienten zu untersuchen. Wie bereits in der vorangegangenen histologischen Klasse der Melanometastasen soll auch hier ein Vergleich von  $t_D$ -Werten erfolgen, bei deren Trägern ein ähnlicher Therapieversuch durchgeführt worden ist:

- Patient Nr. 29 und 53: Resektion des Primärtumors und anschließende Zytostase,
- Patient Nr. 4 und 11: Vorangegangene Bestrahlung und anschließende Resektion des Primärtumors,
- Patient Nr. 8, 27 und 45: Keine weitere Therapie.

Bei der ersten Gruppe fällt zunächst die Negativität der Tumordoppeldurchlaufzeiten auf. Dies bedeutet, daß sich die Geschwulst im beobachteten Zeitraum verkleinert hat.

Ebenso wie bei den positiven  $t_D$ -Werten bedeuten niedrige Werte eine rasche, höhere dagegen eine langsame Kinetik.

So ist also der Wert  $t_D = -44$  mit einer schnellen Abnahme des Metastasendurchmessers, der Wert  $t_D = -140$  mit einer langsamen Verkleinerung des Tumors gleichzusetzen.

Die Krankengeschichte des Patienten Nr. 29 und die daraus resultierenden Messungen lassen insgesamt auf eine gleichförmige Wirkung der zytostatischen Behandlung schließen. Es bleibt an Hand des Beispiels festzuhalten: Diese histologische Gruppe, nämlich die Grawitztumoren, scheinen auf eine zytostatische Behandlung anzusprechen.

Diese Vermutung scheint sich auch bei Patient Nr. 53 und seinen gemessenen  $t_D$ -Werten zu bestätigen: Das zunächst rasche Wachstum der Geschwulst kommt zum Stehen ( $t_{d2}$  rutscht sogar in die Benignitätszone), ja wenig später - innerhalb von 3 Monaten - verkleinert sich sogar der Durchmesser. Dies erbringt eindeutig die Messung mit dem  $t_{D3}$ -Wert von -480.

Schließlich zeigt sich dann aber wieder die Unberechenbarkeit dieser Geschwulst: Noch unter zytostatischer Behandlung ändert der Tumor seine hoffnungsvolle Entwicklung und beginnt sich erneut zu vergrößern. Der  $t_{DM}$ -Wert liegt mit 595 im benignen Bereich.

Bei den Patienten Nr. 4 und 11 wurde vor der Resektion eine Bestrahlung vorgenommen.

Waren zuvor negative  $t_D$ -Werte auffallend, so ist es hier die  $t_D$ -Angabe =  $\infty$ . Sie ergibt sich mathematisch aus der Tatsache, daß sich der Tumor im untersuchten Zeitintervall weder vergrößert noch verkleinert hat. Es war also zu einem vollständigen Wachstumsstillstand gekommen!

Die Metastase C des Patienten Nr. 4 hätte also rein äußerlich einen benignen Prozess vortäuschen können. Die Metastasen A und B jedoch zeigen ein deutliches Wachstum. Die Histologie erbrachte letztlich auch bei der "benignen" Metastase C die Malignität.

Der Krankheitsverlauf des Patienten Nr. 11 verdient besondere Beachtung: Insgesamt 5 mal seit 1963 wurde der Patient operiert. Bereits 1964 resezierten die Chirurgen den Tumorherd A. Nach mehreren Operationen der Leistenlymphknoten und am linken Oberschenkel kam es offensichtlich zu einer erneuten Tumoraussaat in die Lunge. 1967 wurden dann die Metastasen B bis D röntgenologisch verifiziert. Im Bereich des Herdes A war es - nebenbei bemerkt - zu keinem Rezidiv gekommen. Daher kann man den Tumorherd A mit seinem  $t_D$ -Wert 130, also einem mittelschnellem Wachstum, der Metastasengruppe B bis D mit ihrer fulminanten Entwicklung (mittlerer  $t_D$  = 24) gegenüber stellen. Es scheint, als ob zu einem späteren Zeitpunkt, wo die  $t_D$ -Angaben wesentlich niedriger liegen, eine nicht mehr aufzuhaltende Kettenreaktion eingetreten ist.

Dies würde in das Bild vom expotentiellen Wachstum einer Geschwulst - beschrieben von Collins et al. - passen. Die Konsequenz muß somit lauten: Sobald eine Tumormetastase - hier in der Lunge - erfaßt wird, sollte sie reseziert werden! Dies natürlich unter Beachtung der üblichen Präambeln wie: Häufigkeit und Lokalisation der Metastase, Allgemeinzustand des Patienten und ähnliches.

Bei beiden Patienten, dies sei nebenbei erwähnt, hat die Bestrahlung wohl keinen nachhaltigen Erfolg gezeitigt: Die Tumorverdoppelungszeiten differieren zwar voneinander - wie dies die Werte  $t_D = 392$  und  $t_D = 18$  verdeutlichen -; insgesamt liegen sie aber im malignen Intervall.

Die  $t_D$ -Angaben in der dritten Gruppe (Patient Nr. 8, 27 und 45) schließlich haben einen Gipfel bei  $t_D = 70$ . Dies trifft für 50% der Werte zu. Die restlichen jedoch lassen ein weites Spektrum erkennen. Auffallend ist die  $t_{D3} = 990$  bei Patient Nr. 8, was auf einen benignen Prozess hinweisen könnte.

Bei Patient Nr. 45 ist auffallend, daß sich sein Tumor B zum Zeitpunkt, als auch Herd A ausgemessen wurde und eine  $t_D$  von 190 ergab, röntgenologisch nicht mehr nachzuweisen war!

Diese beiden letztgenannten Beispiele verstärken den Eindruck eines paradoxen Wachstums, einer individuellen Kinetik einer Geschwulst unabhängig ihrer histologischen Klassifikation.

Eine generelle zusammenfassende Beobachtung aller 15 Lungenrundherde muß - wegen der verschieden eingesetzten Therapie - nur vorsichtig erfolgen:

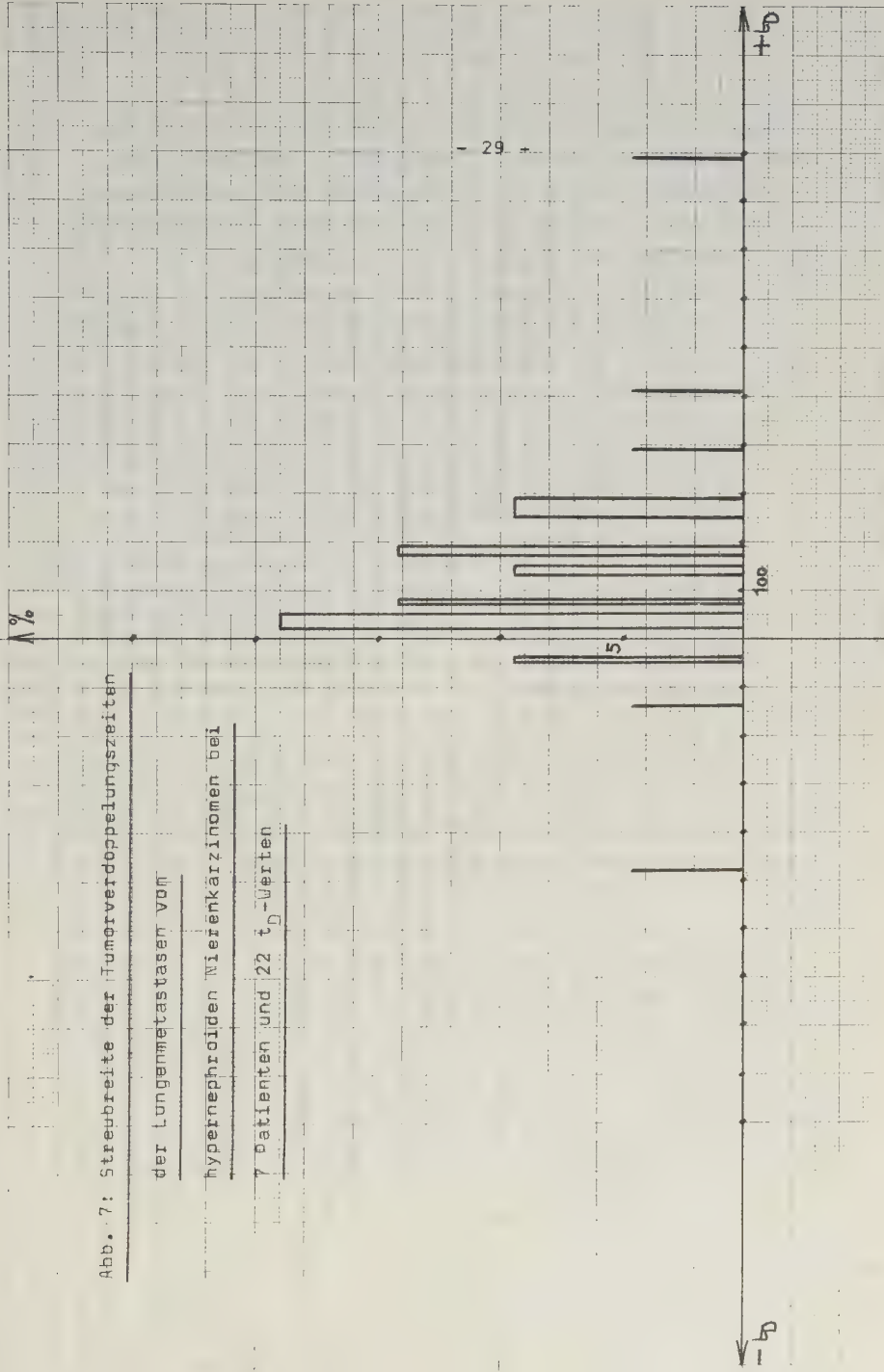
Sie besagt, daß bei dieser Gruppe, der Gruppe der hypernephroiden Nierenkarzinommetastasen der Lunge, eine Abhängigkeit der Kinetik insbesondere durch zytostatische Behandlung zu bestehen scheint.

Abb. 7: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten

der Lungenmetastasen von

hypernephroiden Nierenkarzinomen bei

7 Patienten und 22  $t_D$ -Werten



Daneben kann gerade bei dieser histologischen Klasse wohl kaum von einem Zusammenhang mit einer korrespondierenden Tumorverdoppelungszeit gesprochen werden. Zu sehr differieren hier die  $t_D$ -Werte, zu weit gefächert ist das Spektrum der  $t_D$ -Angaben.

3d: Hodenkarzinommetastasen der Lunge:

Tabelle 10: Streubreite der Hodenkarzinommetastasen der Lunge:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{D3}$ | $t_{D4}$ | $t_{D5}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Str.Br. |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|---------|
| 26A      | 25       | -40      |          |          |          | 72       | $\pm$ | 32,5    |
| B        | -100     | -90      |          |          |          | -97      | $\pm$ | 5       |
| C        | -19      |          |          |          |          |          |       |         |
| D        | 12       |          |          |          |          |          |       |         |
| 32A      | 54       | 105      |          |          |          | 69       | $\pm$ | 25,5    |
| B        | 33       | 130      | 460      |          |          | 83       | $\pm$ | 213,5   |
| 61A      | -165     | 36       | -36      | 67       | 385      | 222      | $\pm$ | 275     |
| B        | 47       |          |          |          |          |          |       |         |
| C        | 14       | 36       |          |          |          | 22,7     | $\pm$ | 11      |

Aufgeschlüsselt handelt es sich bei den Hodenkarzinomen um

- ein Chorionkarzinom (Patient Nr. 26),
- ein malignes embryonales Hodenkarzinom (Patient Nr. 32),
- ein Teratokarzinom (Patient Nr. 61).

Insgesamt 9 Lungenrundherde sind zu beurteilen. Sämtliche 3 Patienten wurden zusätzlich mit einer Zytostase behandelt. Wegen einer multiplen Metastasierung - aufgeführt sind bei uns lediglich die ausmeßbaren Tumoren nach den oben beschriebenen Kaudelen - unterblieb letztlich bei allen Patienten dieser histologischen Klasse eine Resektion ihrer Tochtergeschwülste.

Bei den Patienten Nr. 26 und 61 erfolgte die zytostatische Behandlung während des gesamten berechneten Zeitraumes, bei Patient Nr. 32 erst ab dem Datum, den der Wert  $t_{D2}$  wiedergibt.

Es fällt auf den ersten Blick bereits auf, welche oft geradezu entgegengesetzte Entwicklung die Metastasen nehmen.

Betrachtet man z.B. Patient Nr. 26, so erkennt man, daß die Metastasen A bis C eine rückläufige Tendenz hinsichtlich ihres Wachstumsverhalten zeigen. Jedoch den Tumorherd D scheint dies wenig zu stören: Er vergrößert seinen Durchmesser fulminant!

Ein ähnlich widersprüchliches Wachstum bietet die Metastase A bei Patient Nr. 61: Einmal ist der Tumorherd dabei, seinen Durchmesser zu verkleinern, dann wieder zeigt der  $t_D$ -Wert = 36 ein rasantes Wachstum. Später nimmt der Tumor wieder ab, um letztlich doch eine positive Kinetik zu entwickeln.

Die Metastasen B und C entwickeln ein rasches Wachstum, wie die ausgewiesenen  $t_D$ -Werte der Tabelle 10 aufzeigen.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß bei Patienten die mehr als eine berechnete Metastase aufwiesen, in den aufgeführten Tabellen der Zeitpunkt des Auftretens einer Lungenmetastase durchaus verschieden sein kann. So bedeutet also der Eintrag in die Rubrik  $t_{D1}$  bei verschiedenen Tumorherden nicht unbedingt, daß dies der gleiche Zeitpunkt ihres Auftretens ist.

So sind die Metastasen B und C bei Patient Nr. 61 beispielsweise erst am Ende unseres Beobachtungszeitraumes aufgetreten.

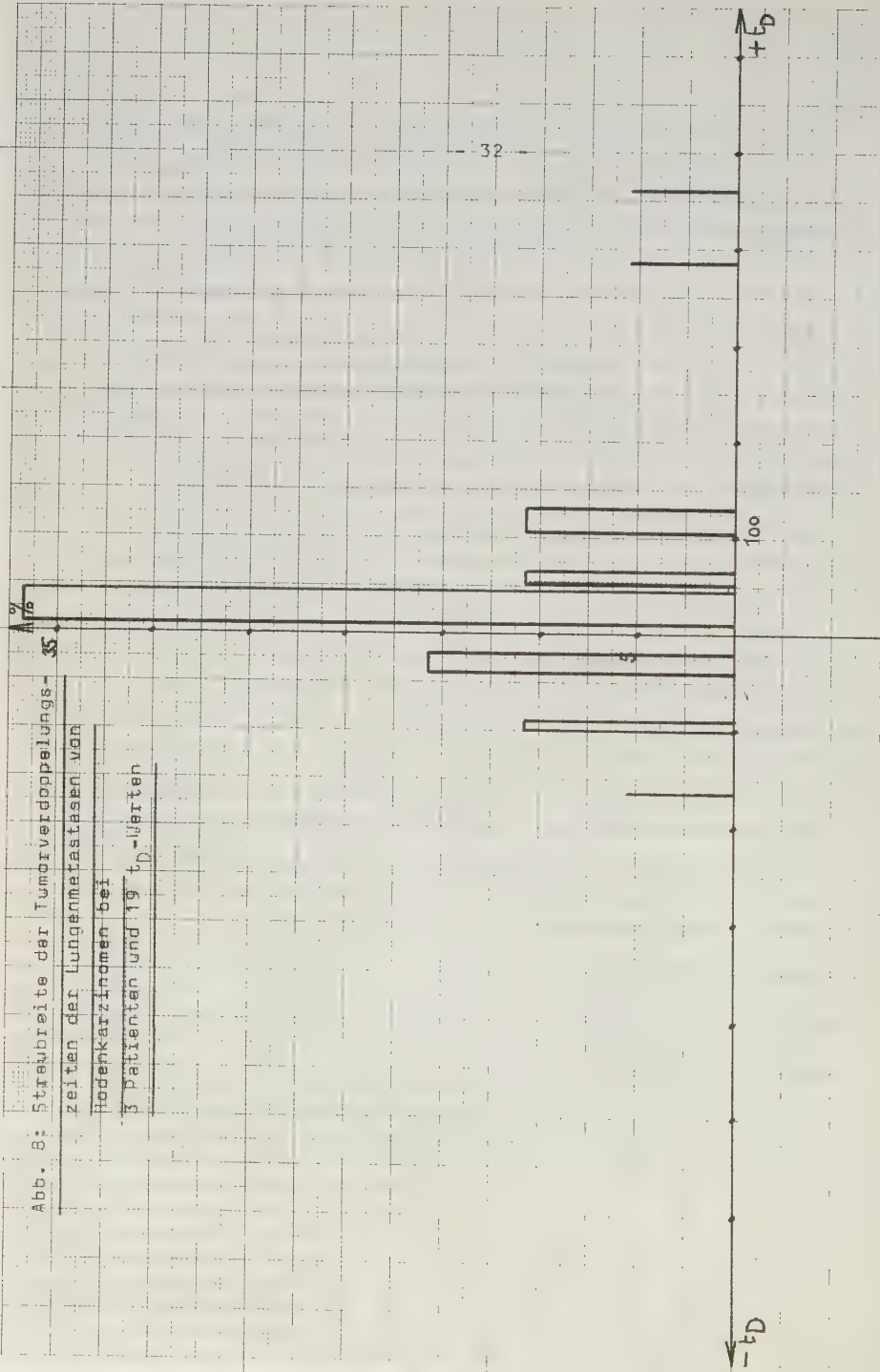
Nehmen wir jetzt die  $t_{DM}$ -Angaben zu Hilfe: Hier zeigt das Wachstum ein etwas einheitlicheres Bild: Zwei Drittel = 66,6% aller Werte liegen im Bereich  $t_D > 12$  und  $t_D < 83$ .

Abbildung 8 macht dies deutlich.

Die übrigen Angaben ( $t_{DM} = 222$  bei Patient Nr. 61;  $t_{DM} = 97$  und  $t_{D1}$  der Metastase C bei Patient Nr. 26), also 33,3% liegen außerhalb dieser Bandbreite.

Daher bleibt auch hier die nun schon gewohnte Skepsis gegenüber einem Zusammenhang von Tumorverdoppelungszeit und Histologie geboten!

Abb. 8: Streubreite der Tumorverdoppelungs-  
zeiten der Lungenmetastasen von  
Hodenkarzinomen bei  
3 Patienten und 19  $t_D$ -Werten



Es sei auch hier, ebenso wie bei der vorausgegangenen Klasse der Grawitztumoren, der Schluß gewagt, daß eine Zytostase bei dieser histologischen Gruppe Einfluß auf die Kinetik zu haben scheint.

3e: Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen

Tabelle 11: Streubreite der Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen:

| Pat.-Nr. | $t_{D1}$ | $t_{D2}$ | $t_{D3}$ | $t_{D4}$ | $t_{DM}$ | $t_D$ | Streubreite |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------------|
| 2A       | 63       | $\infty$ | $\infty$ |          | 52,5     |       |             |
| B        | 78       | -610     | 570      |          | 808      | $\pm$ | 590         |
| C        | 73       | 310      | $\infty$ |          | 353      | $\pm$ | 155         |
| D        | 210      |          |          |          |          |       |             |
| E        | 115      |          |          |          |          |       |             |
| 39A      | $\infty$ | $\infty$ | $\infty$ |          |          |       |             |
| B        | 61       | 95       |          |          | 66       | $\pm$ | 17          |
| 14A      | 28       |          |          |          |          |       |             |
| B        | 105      |          |          |          |          |       |             |
| C        | 51       |          |          |          |          |       |             |
| D        | 73       |          |          |          |          |       |             |
| E        | 120      |          |          |          |          |       |             |
| 7A       | 58       |          |          |          |          |       |             |
| B        | 22       |          |          |          |          |       |             |
| 44       | 93       |          |          |          |          |       |             |
| 57       | 105      |          |          |          |          |       |             |
| 15       | 145      | 94       | 67       |          | 106      | $\pm$ | 39          |
| 24A      | 550      |          |          |          |          |       |             |
| B        | 350      |          |          |          |          |       |             |
| 52       | 320      | 560      | 510      | 180      | 367      | $\pm$ | 190         |

Fortsetzung von Tabelle 11: Streubreite der Lungenmetastasen  
von Weichteilsarkomen:

| Pat.-Nr. | t <sub>D1</sub> | t <sub>D2</sub> | t <sub>D3</sub> | t <sub>D4</sub> | t <sub>D5</sub> | t <sub>D6</sub> | t <sub>D7</sub> | t <sub>D8</sub> | t <sub>D9</sub> | t <sub>DM</sub> | t <sub>DS</sub> |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 30A      | 2971            | 640             | ∞               | 1437            | 766             |                 |                 |                 |                 | 1274            |                 |
| B        | ∞               | ∞               | 735             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| C        | 330             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| D        | 240             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| E        | 215             | 235             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 | 290 ±           | 60              |
| 1        | 26              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 9        | 820             | 1683-2407       | 2380            | ∞               | ∞               | 534             | ∞               | 47052098        | ±3556           |                 |                 |
| 37A      | 170             | 28              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| B        | 31              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| C        | 31              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| D        | 28              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| E        | 34              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| F        | 22              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

Aufgeschlüsselt handelt es sich bei den Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen um

- ein malignes Synovialiom (Patient Nr. 2, Nr.39, Nr. 14),
- ein Fibrosarkom ( Patient Nr. 7, Nr. 44, Nr. 57),
- ein Neurosarkom ( Patient Nr. 15, Nr. 24),
- ein Schilddrüsenkarzinom ( Patient Nr. 52, Nr. 30),
- ein Retothelsarkom (Patient Nr. 1 ),
- ein Myosarkom (Patient Nr. 9),
- einen malignen embryonalen Parotismischtumor (Patient Nr.37).

Die Therapie bestand bei

- Patient Nr. 39 in einer zusätzlichen Zytostase,
- Patient Nr. 14, Nr. 9, Nr. 24, Nr. 37 in einer Röntgenbestrahlung,
- Patient Nr. 30, Nr. 7, Nr. 52 in einer kombinierten Therapie aus Zytostase und Bestrahlung,

- Patient Nr. 1, Nr. 2, Nr. 44, Nr. 57, Nr. 15 in der später erfolgten bzw. wegen nicht zu erfüllenden Voraussetzungen - wie bereits oben erwähnt - unterlassenen Resektion der Metastasen und somit in keiner weiteren zusätzlichen Therapie.

Bei Patient Nr. 39 ist auffallend, daß die Metastase A zum Stillstand ihres Wachstums gekommen ist, wohingegen sich Metastase B rapide vergrößert hat. Die Beobachtungszeit erstreckte sich in diesem Fall immerhin über 2 Jahre. Eine gemeinsame Kinetik kann somit nicht abgeleitet werden.

Bei der Gruppe, deren Therapie in einer Röntgenbestrahlung der Tumoren bestand, sticht sofort die Uneinheitlichkeit der  $t_D$ -Werte bei Patient Nr. 9 und Nr. 24 ins Auge. Diese ist deutlich sowohl innerhalb einer einzigen beobachteten Metastase, als auch beim Vergleich verschiedener Rundherde des gleichen Patienten:

So zeigt die Metastase eines Uteruskarzinoms bei Patient Nr. 9 eine hohe Variabilität ihrer Dynamik. Zwar wächst sie insgesamt betrachtet sehr langsam, jedoch kann bei einer Spanne von  $t_D = 534$  bis  $t_D = 2407$  wohl kaum von einer Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Kinetik gesprochen werden.

Ebenso individuell in ihrem Tumorwachstum verhält sich die Metastase eines Neurosarkoms bei Patient Nr. 24:

Zum Zeitpunkt, da die Geschwulst A beobachtet und ausgemessen wurde, war der Lungenrundherd B noch nicht makroskopisch erfaßt worden. Als dieser aber dann in der Verlaufskontrolle der Thoraxaufnahme erschien, war Herd A bereits reseziert worden. Obwohl er mit seiner  $t_D = 550$  oberhalb der bösartigen Zone liegt, ergab die Histologie eine maligne Geschwulst.

Bei den beiden zuletzt genannten Vertretern aus der histologischen Gruppe von Weichteilsarkomen kann daher wegen der doch enormen  $t_D$ -Schwankungsbreite wohl kaum ein  $t_D$ -Bereich gefunden werden, der speziell einer typischen histologischen Klassifikation zugeordnet werden könnte.

Dagegen ergeben die Messungen bei Patient Nr. 14 und Patient Nr. 37 etwas einheitlichere Werte: Es handelt sich hier um Metastasen eines malignen Synovialioms und eines malignen embryonalen Parotisdrüsenmischtumors.

Die errechneten Werte dieser insgesamt 11 Lungenrundherde schwanken zwischen  $t_D = 22$  und  $t_D = 170$ . Es handelt sich somit ausschließlich um sich rasch entwickelnde Lungenprozesse. Man kann hier von einer Zweigipfligkeit in der Kurve der  $t_D$  - Werte sprechen: Der erste Gipfel liegt bei  $t_D = 30$ , der zweite bei  $t_D = 60$ .

In der Gruppe, bei der zusätzlich zur Röntgenbestrahlung ein Therapieversuch mit Zytostase versucht wurde, soll zunächst das Beispiel von Patient Nr. 7 besprochen sein:

Beide Metastasen des Fibrosarkoms zeigen ein rapides Wachstum. Rein theoretisch betrachtet fallen sie somit in die maligne Zone von  $t_D$ -Werten.

Der gleiche Therapieweg wurde bei Patient Nr. 30 und Patient Nr. 52 beangangen. Es handelt sich in beiden Fällen um die Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms.

Bei Patient Nr. 52 scheint die Behandlung lediglich eine Verlangsamung des Wachstums zu bewirken. Die Spannbreite von  $t_D = 130$  bis  $t_D = 560$  ist zu groß, um letztlich eine aussagekräftige Antwort über die Berechenbarkeit dieser histologischen Klasse zu geben.

Die Krankengeschichte des anderen Patienten - über zwei Jahre hinweg betrachtet - weist ebenfalls ein langsamerer Tumorstadium auf. Dies geht sogar bis zu einem Wachstumsstillstand bei Metastase A und B. Die zu einem späteren Zeitpunkt aufgetretenen Tochtergeschwülste C bis E zeigen jedoch, daß das Tumorstadium insgesamt betrachtet progredient verläuft, was auch die Werte  $t_{D5}$  bei Metastase A und  $t_{D3}$  bei Metastase B andeuten.

War bei Patient Nr. 7 - einem vergleichbar therapierten Patienten - noch ein gewisser Rhythmus und eine Stetigkeit und damit eine gewisse Berechenbarkeit im Wachstumsgeschehen angedeutet, so kann gerade bei den zuletzt aufgeführten Fällen wohl kaum von einem Zusammenhang zwischen Tumorverdoppelungszeiten und Histologie die Rede sein.

Am Ende soll nun auf die letzte Gruppe eingegangen werden, bei der keine weitere Therapie erfolgte.

So zeigt die Metastase des Patienten Nr. 1 - histologisch ein Retothelsarkom - ihre Bösartigkeit auch durch ihr rapides Wachstum. Der  $t_D$ -Wert = 26 belegt dies deutlich.

Zusammenfassen kann man im folgenden die Patienten Nr. 44, Nr. 57 und Nr. 15.

Bei den erstgenannten ergab die Histologie ein Fibrosarkom; Patient Nr. 15 hatte eine Lungenmetastase eines Neurosarkoms.

Auch hier vergrößern sich die Metastasen recht schnell; die  $t_D$ -Angaben liegen um  $t_D = 100$ .

Hatte man noch hier den Eindruck, eventuell einem  $t_D$ -Wert eine histologische Klasse zuordnen zu können, so wird man durch das Beispiel von Patient Nr. 2 mit seinen Metastasen eines Synovials eines anderen belehrt:

Werte von  $t_D = 63$  über  $t_D = \infty$  bis hin zu  $t_D = -610$  verdeutlichen einmal mehr das individuelle in keine Gesetzmäßigkeit einzuordnende Wachstum dieser Tumoren.

So zeigt

- Metastase 2A zunächst eine rasche Entwicklung hinsichtlich ihrer Kinetik; später jedoch kommt es zu einem Wachstumsstillstand ( $t_D = \infty$ ).
- Metastase 2B zeigt zu Beginn eine ebenso schnelle Wachstumstendenz, fängt dagegen plötzlich an, sich zu verkleinern, um am Ende doch - wenn auch verlangsamt - eine Progredienz zu entwickeln. Der letzte  $t_D$ -Wert = 570 liegt - nebenbei bemerkt - wieder in der sogenannten benignen Zone.

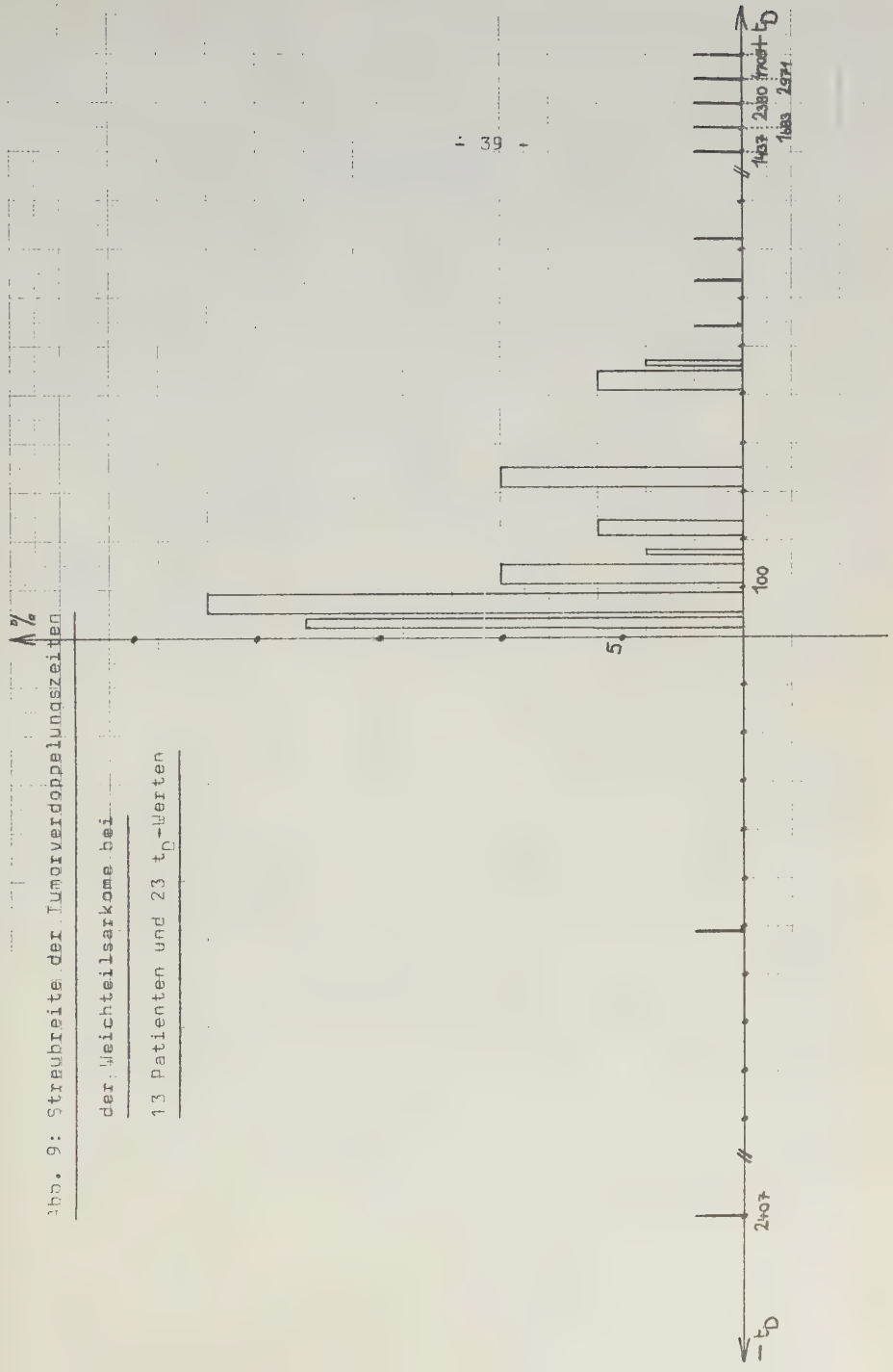
- Metastase C bietet eine abnehmende Entwicklung ihrer Kinetik: Derzuletzt erfaßte  $t_D$ -Wert =  $\infty$  bedeutet den Wachstumsstillstand.
- Metastase D und E zusammengefaßt zeigen dagegen eine mittelschnelle Dynamik ihrer Tumorzellteilungen. Die Berechnung ergibt  $t_D$ -Werte von 210 und 115.

Gerade dieses Beispiel von Patient Nr. 2 kann stellvertretend für den abschließenden Satz über die Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen stehen:

Eine berechenbare Beziehung der Tumorverdoppelungszeit zu einer bestimmten Histologie kann hier keinesfalls abgeleitet werden. Die Spanne von  $t_{D\max} = 22$  bis  $t_{D\min} = -2407$  zeigt dies offenkundig!

Abb. 9: Streubreite der Tumorverdoppelungszeiten

der Weichteilsarkome bei  
13 Patienten und 23  $t_D$ -Werten



3f: Lungenmetastasen von Knochentumoren

Tabelle 12: Streubreite der Lungenmetastasen  
von Knochentumoren:

| Pat.-Nr. | t <sub>D1</sub> | t <sub>D2</sub> | t <sub>D3</sub> | t <sub>DM</sub> | t <sub>D</sub> | Streubreite |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------|
| 59A      | 15              | 14              | 19              | 16,5            | ±              | 2           |
| B        | 12              |                 |                 |                 |                |             |
| C        | 15              | 27              |                 | 21              | ±              | 6           |
| D        | 12              | 36              | 34              | 27,3            | ±              | 12          |
| E        | 10              | 21              |                 | 15,5            | ±              | 5,5         |
| F        | 15              | 17              |                 | 16              | ±              | 1           |
| G        | 17              |                 |                 |                 |                |             |
| 67A      | 225             |                 |                 |                 |                |             |
| B        | 205             |                 |                 |                 |                |             |
| C        | 260             |                 |                 |                 |                |             |
| 49A      | 29              | 18              | 31              | 26              | ±              | 6,5         |
| B        | 19              | 12              |                 | 15              | ±              | 3,5         |
| 3        | 2798            |                 |                 |                 |                |             |

Aufgeschlüsselt handelt es sich bei den Lungenmetastasen von Knochentumoren um

- ein Chondrosarkom (Patient Nr. 59, Nr. 67, Nr. 49),
- ein Chondrom (Patient Nr. 3).

Bei Patient Nr. 49 erfolgte eine adjuvante zytostatische Therapie; Patient Nr. 67 wurde zusätzlich mit Tumorstoffen behandelt. Lediglich bei Patient Nr. 59 wurde keine zusätzliche Therapie unternommen, wohl nicht zuletzt wegen der Tatsache, daß es bei ihm bereits zu einer ausgedehnten Metastasierung auch in andere Organe gekommen war.

Das Beispiel von Patient Nr. 3 mit einer  $t_D$  von 2798 paßt in die von Prof. Gerstenberg postulierten Abschnitte von Gut- und Bösartigkeit: Die Messung- innerhalb einer Beobachtungszeit von fast 8 Jahren durchgeführt - ergab eine Größenzunahme des Tumordurchmessers von lediglich 4 Millimetern.

Bei den übrigen 3 Patienten mit Lungenrundherden eines Chondrosarkoms zeigt die Zusatzbehandlung bei Patient Nr. 67 ein minimales positives Ergebnis:

Eine nur geringe Verlangsamung des Tumorzellenwachstums resultiert daraus!

Wohl durch diese Zusatzbehandlung setzen sich seine  $t_D$ -Werte von denen der Patienten Nr. 49 und Nr. 59 ab. Deren  $t_D$ -Angaben kommen also in einer ausgesprochen engen Bandbreite zu liegen.

Es fällt somit gerade bei dieser histologischen Gruppe - wie kaum zuvor - die gleichförmige Zellkinetik auf. Die Abbildung 10, die die  $t_D$ -Angaben der Tabelle 12 beinhaltet, unterstützt graphisch diese Ansicht: Sämtliche  $t_D$ -Werte liegen zwischen  $t_D = 10$  bis  $t_D = 36$  !

Auch Patient Nr. 49 mit seinen insgesamt 5  $t_D$ -Ergebnissen hält sich an diese Bandbreite.

Es darf also gerade an Hand dieser beiden Fälle von Knochensarkomen eine Verbindung von Histologie und Tumorverdoppelungszeit hergestellt werden. Es handelt sich bei diesen Metastasen um eminent rasch wachsende und damit sehr maligne Entwicklungsprozesse im Lungengewebe.

Ein gleiches stetes Wachstum seiner drei Metastasen macht das Beispiel des Patienten Nr. 67 deutlich: Hier liegt der Gipfel der  $t_D$ -Messungen um 230.

So haben zusammengenommen 75% der Chondrosarkometastasen eine vergleichbare  $t_D$  mit Gipfel um  $t_D = 23$ . Auch die restlichen 25% liegen noch in der sogenannten Malignitätszone.

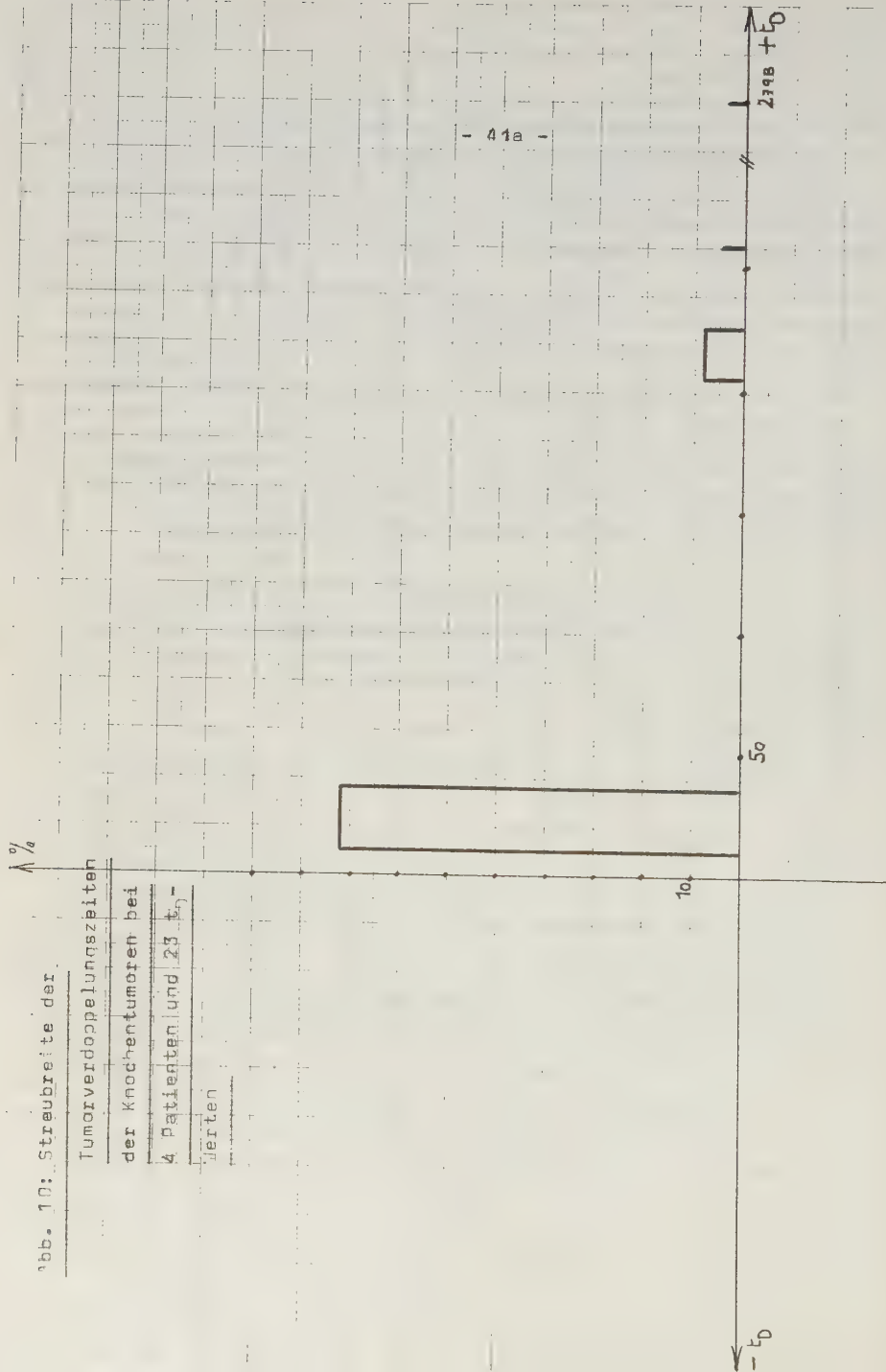
Abb. 10: Streubreite der

Tumorverdoppelungszeiten

der Knochentumoren bei

4 Patienten und 23 T-

werten



#### IV. DISKUSSION

Es soll zunächst noch einmal auf die Grenze eingegangen sein, in der die  $t_D$ -Werte einen malignen bzw. benignen Tumor vermuten lassen:

Oeser (37) legte die Zone bösartiger Geschwulste in die bereits zitierte Bande von  $t_D > 5 < 500$ .

Etwas versetzt, nämlich in der Bande von  $t_D > 7, < 465$ , sie-  
deln Nathan, Collins und Adams (35) maligne Tumoren an. Dies insbesondere in ihrer Arbeit: "Differentiation of benign and malign pulmonary nodules by growth rate".

E. Gerstenberg (18) kommt bei einer Arbeit über 85 von ihm untersuchten Patienten zu der Feststellung, daß die entsprechenden Werte zwischen  $t_D > 6$  und  $t_D < 300$  zu liegen kommen.

Schließlich ermittelt Krokowski (31), ebenfalls ein Mitarbeiter von Oeser, die Tumorverdoppelungszeiten maligner Tumoren im Intervall von  $t_D > 6$  und  $t_D < 600$ .

Allein diese aufgeführten Beispiele namhafter Autoren, die sich intensiv mit der Tumorverdoppelungszeit und ihrer Berechenbarkeit befaßt haben, zeigen eine Divergenz.

In unserem eigenen Patientengut reicht diese Skala noch weiter: So hatten wir bei den uns zur Verfügung stehenden 125 Lungenmetastasen Werte berechnet, die von  $t_D = -2407$  - also einem Wachstumsrückgang - über  $t_D = \infty$  - also einem Wachstumsstillstand - bis hin zu  $t_D = 10$  - entsprechend einem rasanten Wachstumszuwachs - reichten!

Daneben haben wir bei einem Tuberkulom, also einer benignen Geschwulst, bei einem Herd eine  $t_D$  von 77 vorliegen. Ein Wert also, den sämtliche oben zitierte Autoren in die Malignitätszone legen würden.

Diese doch erhebliche Schwankungen, sowie das Verzahnen von benignen und malignen  $t_D$ -Werten ineinander, machen doch deutlich, daß eine - wie auch immer - theoretisch errechnete Einengung der Zellkinetik eines Tumors in auch noch so großzügige Schranken letztlich eine Wunschvorstellung bleiben muß.

Ein Tumor - und speziell hier seine Metastase - pervertiert durch seine Individualität das Axiom der vorausschauenden Berechenbarkeit in bloße Vermutung oder bestätigt letztlich seine Unberechenbarkeit, wie das viele o.q. Berechnungen zeigen.

Im folgenden soll eine Diskussion der einzelnen histologischen Gruppen erfolgen:

#### 1. Primäre Lungenkarzinome:

Garland, Coulson und Wellin (14) untersuchten in ihrer Arbeit über primäre Bronchialkarzinome die Krankengeschichte von 41 Patienten. Sie errechneten die Zeit, in der sich ein Tumor verdoppelt hat, und erhielten Werte von 0,9 Tagen bis zu 16 Monaten. Die Tumoren selbst unterteilten sie in folgende histologischen Gruppen:

##### - Großzellige und kleinzellige Tumoren:

$$t_{Dmin} = 1,3 = 39 \text{ Tage (d)}$$

$$t_{Dmax} = 11,0 = 330 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 4,2 = 126 \text{ d,}$$

##### - Adenokarzinome:

$$t_{Dmin} = 0,9 = 27 \text{ d}$$

$$t_{Dmax} = 16,0 = 480 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 7,3 = 219 \text{ d,}$$

##### - indifferentierte Karzinome:

$$t_{Dmin} = 1,1 = 33 \text{ d}$$

$$t_{Dmax} = 16,0 = 480 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 4,1 = 123 \text{ d,}$$

##### - gemischtzellige Lungenkarzinome:

$$t_{Dmin} = 1,9 = 57 \text{ d}$$

$$t_{Dmax} = 8,0 = 240 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 4,6 = 138 \text{ d.}$$

Spratt J. und Spratt T. (40) errechnen folgende Werte:

- Plattenepithelkarzinome:  $t_{DM} = 70 \text{ d}$
- Adenokarzinome :  $t_{DM} = 118 \text{ d}$
- undiff. Karzinome :  $t_{DM} = 93 \text{ d}$

Deser (37) faßt seine Berechnungen folgendermaßen zusammen:

- Plattenepithelkarzinome:  $t_{DM} = 130 \text{ d}$
- Adenokarzinome :  $t_{DM} = 220 \text{ d}$
- undiff. Karzinome :  $t_{DM} = 120 \text{ d}$ .

An anderer Stelle (36) gibt der gleiche Autor veränderte Angaben:

- Plattenepithelkarzinome:  $t_{DM} = 93 \text{ d}$
- Adenokarzinome :  $t_{DM} = 269 \text{ d}$
- indiff. Karzinome :  $t_{DM} = 90 \text{ d}$ .

Weiss et al (45) geben ihre Tumorverdoppelungszeiten für die primären Lungenkarzinome wie folgt an:

- Großzellige und kleinzellige Tumoren:

$$\begin{aligned} t_{D \min} &= 2,0 = 60 \text{ d} \\ t_{D \max} &= 6,0 = 180 \text{ d} \\ t_{DM} &= 120 \text{ d}, \end{aligned}$$

- Adenokarzinome:

$$\begin{aligned} t_{D \min} &= 4,8 = 144 \text{ d} \\ t_{D \max} &= 10,0 = 300 \text{ d} \\ t_{DM} &= 222 \text{ d}, \end{aligned}$$

- undifferenzierte Karzinome:

$$\begin{aligned} t_{D \min} &= 1,8 = 54 \text{ d} \\ t_{D \max} &= 4,0 = 120 \text{ d} \\ t_{DM} &= 87 \text{ d}, \end{aligned}$$

- gemischtzellige Lungenkarzinome:

$$t_{D\min} = 2,0 = 60 \text{ d}$$

$$t_{D\max} = 6,2 = 186 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 123 \text{ d.}$$

Die von uns berechneten 13 Lungenrundherde mit insgesamt 21  $t_D$ -Werten erbrachten folgendes Ergebnis:

- Plattenepithelkarzinome:

$$t_{D\min} = -94 \text{ d}$$

$$t_{D\max} = 860 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 236 \text{ d,}$$

- Adenokarzinome:

$$t_{D\min} = 130 \text{ d}$$

$$t_{D\max} = 890 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 446 \text{ d.}$$

Zwar zeigen die Plattenepithelkarzinome, daß 80% im Intervall  $t_D = 40$  bis  $t_D = 170$  zu liegen kommen. Daneben ist eine gewisse Zweigipfligkeit zu beobachten: 1. Gipfel bei  $t_D = 66$ ; 2. Gipfel bei  $t_D = 147$ . Jedoch weisen die restlichen Werte, insbesondere die negativen Tumorverdoppelungszeiten, darauf hin, daß es schwer fällt, eine Relation zwischen  $t_D$  und Histologie herzustellen. Die Ergebnisse bei den Adenokarzinomen ergeben ebenfalls eine so große Spanne, die in keinem der oben genannten Intervalle anderer Autoren genannt wird.

Zum Abschluß sollen nochmals an Hand von Tabelle 13 die Mittelwerte der Lungenkarzinome aufgezeigt werden:

Tabelle 13: Streubreite der Mittelwerte von primären Lungenkarzinomen verschiedener Autoren:

| Autor             | groß/kleinz.Ca. | Adeno Ca. | undiff.Ca. | gemischz.Ca. |
|-------------------|-----------------|-----------|------------|--------------|
| (14)              | 126             | 219       | 123        | 138          |
| (40)              | 70              | 118       | 93         |              |
| (37)              | 130             | 220       | 120        |              |
| (40)              | 93              | 269       | 90         |              |
| (45)              | 120             | 222       | 87         | 123          |
| (47)              | 161             | 119       | 124        |              |
| e.E. <sup>x</sup> | 236             | 446       |            |              |

<sup>x</sup> = eigene Ergebnisse

Es erscheint, daß die von Oeser aufgestellte Behauptung, im Intervall von  $t_D > 6 < 600$  seien bösartige Tumoren zu suchen, zutrifft.

Jedoch muß man letztlich, wenn man unsere Einzelergebnisse ansieht, zu dem Schluß kommen, daß der Mittelwert letztlich auch aus zurücklaufenden Durchmessern zustande kommen kann, daß also für die Therapie eines Tumors von einer bestimmten  $t_D$ -Angabe her man nicht auf die Histologie des Tumors schließen kann und darf.

## 2. Die Tuberkulome:

Wolff, Schwarz und Bohn (46) finden bei den untersuchten 5 gutartigen Tumoren der Lunge Verdoppelungszeiten zwischen 669 und 1672.

Nathan, Collins und Adams (35) errechnen Werte im Intervall von  $t_D = 110$  bis zu  $t_D = \infty$ , also einem Wachstumsstillstand des Tumors.

Aufgeschlüsselt ergeben die  $t_D$ -Werte bei

- Tuberkulomen:  $t_{DM} = 120$  d

- Chondromen:  $t_{DM} = 695 \text{ d}$

- Adenomen :  $t_{DM} = 1825 \text{ d}$

Unsere eigenen Messungen ergeben eine  $t_D$ -Spanne von  $t_D \text{ min} = -900$  bis zu  $t_D \text{ max} = 77$ . Es kann wohl insgesamt davon ausgegangen werden, daß gutartige Lungenprozesse-insgesamt betrachtet-ein langsames Wachstum zeigen. Letzten Endes bleiben aber Werte, die innerhalb der malignen Zone sämtlich oben genannter Autoren zu liegen kommen.

Somit bleibt auch hier festzuhalten, daß der Zusammenhang zwischen Tumorverdoppelungszeit und Histologie nur sehr oberflächlich zu bestehen scheinen. Er erlaubt im individuellen Fall keine verbindliche Aussage. Die Diagnose muß histologisch erfolgen.

3a: Gastrointestinale Adenokarzinome (Lungenmetastasen):

Collins (9) erbringt bei seinen 25 Patienten, die Lungenmetastasen von Kolon- bzw. Rektumkarzinomen aufweisen, Werte zwischen  $t_D = 34$  bis  $t_D = 210$ . Der Mittelwert liegt hier bei  $t_{DM} = 116$ .

Welin, Youker und Spratt (44) fanden 43 Lungenrundherde, deren Primärtumor im Gastrointestinalbereich - hier speziell im Kolon-Rektumbereich - liegt. Als Mittelwert geben sie 109 d an. Auch bei ihnen weichen immerhin 3 Messungen von einem Schema ab. Sie liegen jenseits von  $t_D = 400$ . Dabei ist auch aufgeführt eine Metastase, die keine Wachstumstendenz zeigt.

Krokowski (31) siedelt die Metastasen von Darmtumoren bei "höheren Verdoppelungszeiten" an.

Unsere eigenen Ergebnisse sind erstmals in der Literatur aufgeschlüsselt in die Malignitätsgrade I. bis III.:

- Malignitätsgrad I.:

$t_D \text{ min} = 41 \text{ d}$

$t_D \text{ max} = 50 \text{ d}$

$t_{DM} = 45,5 \text{ d}$

- Malignitätsgrad II.:

$$t_{D\min} = 34 \text{ d}$$

$$t_{D\max} = 735 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 220 \text{ d}$$

- Malignitätsgrad III.:

$$t_{D\min} = 38 \text{ d}$$

$$t_{D\max} = 155 \text{ d}$$

$$t_{DM} = 91,8 \text{ d.}$$

Insgesamt ergeben unsere Messungen bei den Lungenmetastasen von Adenokarzinomen ein Intervall von  $t_D = 34$  bis  $t_D = 735$ . Der Mittelwert liegt bei  $t_{DM} = 118$ .

Im einzelnen bedeutet das: Bei den Adenokarzinomen des Malignitätsgrades I. und III. finden sich relativ homogene  $t_D$ -Angaben. Lediglich die Tochtergeschwulste des Malignitätsgrades II. variieren doch erheblich:  $t_D = 735$  und  $t_D = 320$ . Diese beiden Werte lassen daher den Mittelwert mit  $t_{DM} = 220$  im Vergleich zu den beiden anderen Messungen ( $t_{DM} = 45,5$  und  $t_{DM} = 91,8$ ) nach oben schnellen.

Wie aber bereits bei der ausführlichen Abhandlung dieser histologischen Klasse erwähnt, zeigt sich hier eine Korrelation zwischen Histologie und Tumorverdoppelungszeit anzudeuten. Nehmen wir den von uns ermittelten  $t_D$ -Mittelwert aller 26 ermittelten Berechnungen, so läßt er sich durchaus mit den von Collins ( $t_D = 116$ ) und Welin ( $t_D = 109$ ) in Einklang ( $t_D = 118$ ) bringen.

3b. Die Melanommetastasen:

Vorausgeschickt sei, daß in der uns vorliegenden Literatur über diese histologische Gruppe lediglich ein einziger Hinweis auf Melanome und ihre Metastasen in der Lunge zu finden ist:

Im Zusammenhang zwischen  $t_D$  und der Histologie von Melanomen geben Vincent P. Collins, Loeffler und Tivey (8) folgende Angabe:  $t_D = 113$  d.

Bei den von uns untersuchten 20 Tumorverdoppelungszeiten bei 14 Lungenrundherden berechneten wir eine mittlere  $t_D$  von 138 d. Dieses Ergebnis deckt sich in etwa mit dem oben genannten Wert.

Bei dieser Gruppe darf in hohem Maß von einer gleichförmigkeit im Wachstum berichtet werden.

Dabei muß man auch hier nicht den  $t_D$ -Wert eines Patienten übersehen, der mit 930 d jenseits aller aufgeführten Malignitätsgrenzen zu liegen kommt.

### 3c. Hypernepbroide Nierenkarzinome (Lungenmetastasen):

Auch bei dieser Gruppe finden sich in der Literatur nur spärliche Hinweise, die die Histologie dieser Nierentumoren und ihre Verbindung zur Tumorverdoppelungszeit beschreiben:

G. Wolff, Schwarz und Bohn (46) führen eine einzige Metastase allerdings eines Hypernephroms auf: Sie errechnen eine  $t_D$  von 129 d.

Krokowski (31) legt sich pauschal für diese Gruppe auf niedrige  $t_D$ -Werte in der Spanne von  $t_D > 6$  und  $t_D < 600$  fest.

Wir haben dagegen 22  $t_D$ -Werte von insgesamt 15 Lungenrundherden untersucht. Es findet sich eine mittlere  $t_D$  von 139, wobei die Angabe  $t_D = \infty$  nicht in eine mathematische Berechnung einbezogen werden kann.

War aber bei den vorausgegangenen beiden histologischen Gruppen (Adenokarzinome, Melanome) ein Zusammenhang zwischen  $t_D$ -Angaben und Histologie wahrscheinlich, so muß unsere Statistik hier eine Beschreibung eigenständiger Tumoren und ihres individuellen Wachstums bleiben.

Eine Verbindung zwischen histologischem Typus und der Tumorverdoppelungszeit kann nicht hergestellt werden.

Zu unterschiedlich fallen die  $t_D$ -Werte hier aus: Die Spanne reicht von  $t_D = -480$  über  $t_D = \infty$  bis hin zu  $t_D = 990$ . Selbst verschiedene Metastasen des gleichen Patienten zeigen eine individuelle Kinetik.

### 3d. Die Hodenkarzinome (Lungenmetastasen):

Beschrieben werden in der uns vorliegenden Literatur folgende  $t_D$ -Werte:

Collins et al (8) beschreiben für

- Teratokatzinom (ein Patient) :  $t_D = 11d$
- Embryonale Hodenkarzinome :  $t_D = 11 - 40$ ,  $t_{DM} = 21,25 d$
- Seminom (ein Patient) :  $t_D = 22d$
- Teratom (ein Patient) :  $t_D = 25d$
- nicht näher klassifizierte Hodenkarzinome:  $t_D = 30$  bis  $153d$ ,  
 $t_{DM} = 91,5d$ .

Für alle histologisch eindeutig maligne Tumoren ergibt das einen Mittelwert von  $t_D = 38$ .

Bei Spratt J.S. und Spratt T.L. (40) werden 10 - histologisch nicht näher klassifizierte - Hodenkarzinome angegeben: Ihre  $t_{DM}$  liegt bei 48.

Dieser gibt für Seminome einen Mittelwert von  $t_D = 20$  an.

Wir hatten je ein Choriokarzinom mit 4 ausmeßbaren Lungenrundherden und 6  $t_D$ -Werten, ein malignes embryonales Hodenteratom mit zwei Lungenrundherden und 5  $t_D$ -Werten und schließlich ein Teratokatzinom mit 3 Lungenrundherden und 8  $t_D$ -Werten für unsere Berechnungen zu Verfügung:

- Choriokarzinom:  $t_D = -19 - t_D = 12$ ,  $t_{DM} = 35,3d$
- Malignes embryonales Hodenteratom:  $t_D = 33 - t_D = 460$ ,  
 $t_{DM} = 156d$ .
- Teratokatzinom:  $t_D = -36 - t_D = 14$ ,  $t_{DM} = 49d$ .

Der Mittelwert aller Hodenkarzinome zusammengenommen ergibt 50 d.

Zwar deckt sich dieser zuletzt genannte Mittelwert mit den Angaben von Spratt et al (40). Damit ist aber bereits die einzige Übereinstimmung aufgeführt.

Betrachtet man zurückblickend Tabelle 10 nochmals, so wird das unberechenbare Durcheinander im Wachstum der malignen Tumorzellen deutlich. Einen Konsens von Histologie und Tumordoppelungszeit herbeizuführen bedeutet hier eine lediglich theoretische Betrachtung und hat bei dieser Gruppe keine Bedeutung für die klinische Praxis.

3e: Die Weichteilsarkome (Lungenmetastasen):

Collins, Loeffler und Tivey (8) beschreiben zwei Weichteilmastasen, die von der Brust ausgehen. Die  $T_D$ -Angaben sind hier 28d und 84d. Eine Metastase eines Synovialioms hat einen Mittelwert von 128d. Der Mittelwert dieser drei Messungen ist somit 51d.

Deser (37) errechnet für die Metastasen eines Mammakarzinoms einen Mittelwert von 90d.

Spratt et al (40) faßt 23 Knochen- und Weichteiltumoren zusammen. Der Mittelwert liegt hier bei 42d. Für 29 Brustkarzinommetastasen in der Lunge findet er einen Mittelwert von 82d.

Wolff, Schwarz und Bohn (46) berechnen für die Metastase eines Uteruskarzinoms eine  $t_D$  von 56d.

Krokowski (31) gibt für die Mammakarzinome in der Regel "höhere  $t_D$ -Werte" an.

Zusammengefaßt ergaben die von uns ausgerechneten 63  $t_D$ -Werte ein Intervall vom schnellstem Wachstum mit  $t_D = 22$  bis hin zur schnellsten Abnahme des Tumordurchmessers mit  $t_D = -610$ .

Die Berechnungen ergeben einen Mittelwert über alle aufgeführten Weichteilsarkome von  $t_D = 395$ .

Ebenso wie zuvor bei den Hodenkarzinomen und ihren Lungenmetastasen bleibt auch hier die Aussage über einen Mittelwert ein mathematisches Zahlenspiel. Zu groß ist die Spanne der gemessenen  $t_D$ -Angaben!

Es sollte daher bei dieser histologischen Gruppe unterbleiben, einen Zusammenhang zwischen  $t_D$  und Histologie ziehen zu wollen.

3f: Die Knochentumoren (Lungenmetastasen):

Wie oben bereits erwähnt - gibt Spratt (40) für Knochen und Weichteilmetastasen zusammengefaßt eine mittlere  $t_D$  von 42 an.

Krokowski (31) faßt Sarkome generell zusammen. Hier ergeben sich für diese histologische Gruppe "niedrige  $t_D$ -Werte".

Collins et al (8) schließlich errechnen für einen Patienten mit einem Ewingtumor eine  $t_D$  von 17.

Wir berechneten 12 Lungenrundherde von Chondrosarkomen mit insgesamt 22  $t_D$ -Werten. Es findet sich bei den Lungenmetastasen von bösartigen Knochentumoren ein Mittelwert von 48d.

Damit deckt sich dieses Ergebnis in etwa mit den von anderen Autoren genannten Zahlen.

Es kann - dem histologisch ausgesprochenen aggressiven und bösartigen Tumor entsprechend - insgesamt von niedrigen Tumorverdoppelungszeiten, also rapiden Wachstum, gesprochen werden.

Aber eine Berechnung wie  $t_D = 230$  lassen selbst bei dieser relativ homogen erscheinenden Gruppe den Mittelwert als bloßes Rechenexempel erscheinen.

Für die klinische Praxis bedeutet dies letztlich, daß selbst hier die  $t_D$ -Angaben nur ein kleines Mosaik für ein zu erfolgreiches "Therapiebild" bleiben kann.

## C. ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde in dieser Arbeit versucht, einen Zusammenhang zwischen der Verdoppelungszeit eines Tumors und seiner Histologie zu erbringen.

Dazu dienten als Unterlage die Krankengeschichten von 70 Patienten mit insgesamt 125 Lungenrundherden. Voraussetzung waren mindestens 2 Röntgenbilder mit dem kleinsten Zeitintervall von 30 Tagen.

Zur Berechnung diente uns der von Prof. Gerstenberg entwickelte Rechenstab.

Die auf den Röntgenbildern gemessenen Lungenrundherde - Primärtumoren oder Lungenmetastasen - mußten zu diesem Zweck gut abgrenzbar sein und sich rund bis maximal elliptisch darstellen.

Folgende Gruppen wurden histologisch aufgeschlüsselt:

1. Primäre Lungenkarzinome (13 Lungenrundherde mit 21  $t_D$ -Angaben),  
davon
  - a) Adenokarzinome (2 Lungenrundherde mit 5  $t_D$ -Angaben)
  - b) kleinzellige Plattenepithelkarzinome (1 Lungenrundherd mit 5  $t_D$ -Angaben)
  - c) großzellige Plattenepithelkarzinome (10 Lungenrundherde mit 11  $t_D$ -Angaben.)
2. Tuberkolome (5 Lungenrundherde mit 12  $t_D$ -Angaben)
3. Sekundäre Lungenkarzinome (Lungenmetastasen) - (107 Lungenrundherde mit 206  $t_D$ -Angaben), davon
  - a) gastrointestinale Adenokarzinome (23 Lungenrundherde mit 26  $t_D$ -Angaben, davon
    - $\alpha$ ) Malignitätsgrad I. (2 Lungenrundherde mit 2  $t_D$ -Angaben)
    - $\beta$ ) Malignitätsgrad II. (5 Lungenrundherde mit 6  $t_D$ -Angaben)
    - $\gamma$ ) Malignitätsgrad III. (16 Lungenrundherde mit 18  $t_D$ -Angaben)

- b) Melanommetastasen (14 Lungenrundherde mit 20  $t_D$ -Angaben)
- c) Hypernephroide Nierenkarzinome - soc. Grawitztumoren  
(15 Lungenrundherde mit 22  $t_D$ -Angaben).
- d) Hodenkarzinome (9 Lungenrundherde mit 19  $t_D$ -Angaben),  
davon
  - $\alpha$ ) Choriokarzinome (4 Lungenrundherde mit 6  $t_D$ -Angaben)
  - $\beta$ ) Maligne embryonale Hodenteratome (2 Lungenrundherde  
mit 5  $t_D$ -Angaben)
  - $\gamma$ ) Teratokarzinome (3 Lungenrundherde mit 8  $t_D$ -Angaben)
- e) Weichteilsarkome (33 Lungenrundherde mit 63  $t_D$ -Angaben),  
davon
  - $\alpha$ ) Retothelsarkome (1 Lungenrundherd mit 1  $t_D$ -Angabe)
  - $\beta$ ) Fibrosarkom (4 Lungenrundherde mit 4  $t_D$ -Angaben)
  - $\gamma$ ) Myosarkom ( 1 Lungenrundherd mit 9  $t_D$ -Angaben)
  - $\delta$ ) Neurosarkom (3 Lungenrundherde mit 5  $t_D$ -Angaben)
  - $\epsilon$ ) Malignes Synovialiom (12 Lungenrundherde mit 21  $t_D$ -  
Angaben)
  - $\zeta$ ) Maligner embryonaler Parotismischtumor (6 Lungenrund-  
herde mit 7  $t_D$ -Angaben)
  - $\eta$ ) Schilddrüsenkarzinom (6 Lungenrundherde mit 16  $t_D$ -An-  
gaben)
- f) Knochentumoren (13 Lungenrundherde mit 23  $t_D$ -Angaben.)

Ad. 1.: Bei den primären Lungenkarzinomen läßt sich wohl nur bei den großzelligen Plattenepithelkarzinomen ein Zusammenhang zwischen  $t_D$  und Histologie ableiten (vergl. Abb.1.); knapp 82% der  $t_D$ -Angaben liegen im Intervall zwischen  $t_D = 44$  und  $t_D = 170$ . Der Mittelwert liegt hier bei  $t_D = 158$ .

Kein Zusammenhang besteht bei den kleinzelligen Plattenepithelkarzinomen und den Adenokarzinomen (vergl. Abb.1)

Faßt man jedoch alle primären Lungenkarzinome zusammen, so muß ein Konnex zwischen  $t_D$  und Histologie abgelehnt werden.

Somit entfällt eine relevante Aussage für die Klinikbehandlung.

Ad. 2.: Dies gilt auch für die Gruppe der Tuberkulome (siehe Abb.2).

Ad. 3.: Bei den von uns erstmals in der Literatur aufgeschlüsselten Metastasen von Adenokarzinomen nach Malignitätsgrad I.-III. zeichnet sich erstmals ein direkter Zusammenhang zwischen  $t_D$  und Histologie ab:

Die  $t_D$ -Angaben liegen bei den Metastasen von Adenokarzinomen Malignitätsgrad

- I.: 100% zwischen  $t_D = 41$  und  $t_D = 50$
- II.: 50% zwischen  $t_D = 34$  und  $t_D = 73$
- III.: 100% zwischen  $t_D = 38$  und  $t_D = 155$ .

Der von uns an Hand von 26  $t_D$ -Angaben errechnete Mittelwert bringt bei  $t_D = 118$  (vergl. Abb. 4 und Abb. 5).

Ähnliches gilt für die Gruppe der Metastasen der Lunge von Melanomen: 85% der 20  $t_D$ -Angaben liegen im Bereich zwischen  $t_D = 19$  und  $t_D = 140$  (vergl. Abb.6). Die mittlere Tumorverdoppelungszeit liegt bei 138 d.

Ganz im Gegensatz dazu steht die Gruppe der Lungenmetastasen von hypernephroiden Nierenkarzinomen, den sog. Crawitztumoren der Nieren.

Die Spanne der verschiedenen  $t_D$ -Werte - insgesamt sind es hier 22 - reicht von  $t_D = \infty$  bis zu  $t_D = -140$  (vergl. Abb. 7). Der Mittelwert kommt bei  $t_D = 139$  zu liegen. Es findet sich somit keine Gesetzmäßigkeit und somit keine Beziehung zwischen  $t_D$  und Histologie.

Gleiches gilt für die Kategorie der Hodenkarzinome bzw. ihrer Lungenmetastasen: Das Intervall reicht hier von  $t_D = 460$  bis  $t_D = -165$ ; der Mittelwert beträgt 50d. (Vergl. Abb. 8) Daher entfällt auch hier eine Aussage für die klinische Bedeutung.

Betrachtet man allein die Abbildung 9, also die graphische Darstellung der Streubreite der  $t_D$ -Werte von Weichteilsarkomen, so bietet sie eine Ansammlung zersplitterter  $t_D$ -Auflistungen. Die Werte liegen zwischen  $t_D = \infty$  bis zu  $t_D = -2407$  ! Der Mittelwert beträgt 395. Er bleibt jedoch ein mathematisches Zahlenspiel. Somit gelingt es auch hier nicht einer bestimmten Histologie einen entsprechenden  $t_D$ -Wert zuzuordnen.

Bleibt als letzte Gruppe die Metastasen von Knochentumoren. Wir finden bei den Chondrosarkomen Werte von  $t_D = 12$  bis zu  $t_D = 260$ . Der Mittelwert liegt bei  $t_D = 48$ . Bei dieser Klasse kann - vergleicht man auch Abbildung 10 - von einer gewissen Gleichförmigkeit und somit von einem gewissen Zusammenhang zwischen  $t_D$  und Histologie gesprochen werden.

Nochmals bleibt also festzuhalten: Bei primären großzelligen Plattenepithelkarzinomen der Lunge, bei Metastasen der Lunge von gastrointestinalen Adenokarzinomen I. bis III. Grades, Melanomen und Knochensarkomen scheint ein Zusammenhang zwischen  $t_D$  und Histologie zu bestehen.

Bei den übrigen histologischen Gruppen wie bei den primären kleinzelligen Plattenepithelkarzinomen, den primären Adenokarzinomen der Lunge, den Tuberkulomen, sowie bei den Lungenmetastasen von hypernephroiden Nierenkarzinomen, Hodenkarzinomen und Weichteilsarkomen scheint es, daß wie Oeser andeutet: "Möglicherweise eine dritte, von der linearen und von der exponentiellen abweichende Gesetzmäßigkeit" für das Tumorstadium und seiner Biokinetik existiere.

Diese unberechenbare individuelle Größe ist dafür verantwortlich zu machen, daß die Tumorstadiumverdoppelungszeit lediglich einen groben Hinweis auf eine bestimmte zu erwartende Histologie erbringt. Und dies nur bei den oben beschriebenen Klassen, die ein enges Intervall ihrer  $t_D$ -Werte aufweisen.

Für die klinische Bedeutung bleibt somit die Entnahme von verdächtigem Gewebe und die histologische Bestimmung weiterhin ausschlaggebend.

D. Literatur:

- 1 American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting: Reporting of Cancer Survival and End Results, 1963
- 2 Bade, H.: Spätrezidive und Spätmetastasen, Strahlentherapie 76 (1946) 449 - 467
- 3 Bauer, K.H.: Das Krebsproblem, Springer, Berlin 1963
- 4 Berkson, J., R.D. Gage: Calculation of survival rates for cancer. Procc. Mayo Clin. 25, 270 (1950)
- 5 Berndt, H.: Behandlungsergebnisse bei zufällig entdecktem und symptomlosem Bronchialkarzinom. Dtsch. med. Wschr. 84 (1969) 1559 - 1563
- 6 Brenner, M.W., L.R. Holsti, Y. Perthala: The study by graphical analysis of the growth of human tumours and metastases of the lung. Brit. J. Cancer 21 (1967) 1 - 13
- 7 Charbit, M., R.D. Malaise, M. Tubiana: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Europ. J. Cancer 7 (1971) 307 - 315
- 8 Collins, V.P., R.K. Loeffler, H. Tivey: Observations on growth rates of human tumors. Amer. J. Roentgenol. 76 (1956) 988 - 1000
- 9 Collins, V.P.: Time of occurrence of pulmonary metastases from carcinoma of colon and rectum. Cancer 15 (1962) 387 - 395
- 10 Denoix, P.: Treatment of Malignant Breast Tumors. Springer, Berlin 1970

- 11 v. Elmendorff, H.: Die Todesursachen von Karzinom-Patienten nach 5-Jahres-Heilung. Münch. med. Wschr. 111 (1969) 1027 - 1031
- 12 Fabrikant, J.I.: The kinetics of cellular proliferation in normal and malignant tissues. Amer. J. Roentgenol. 111 (1971) 700 - 711
- 13 Garland, L.H.: The detection of carcinoma of the lung by screening procedures, particularly photo fluorography. Amer. J. Roentgenol. 74 (1955) 402 - 414; 436
- 14 Garland, L.H., W. Coulson, E. Wollin: The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. Cancer 16 (1963) 694 - 707
- 15 Gershon - Cohen, J., S.M. Berger, H.S. Klickstein: Roentgenography of breast cancer moderating concept of "biologic predeterminism". Cancer 16 (1963) 961 - 964
- 16 Gerstenberg, E.: Röntgenologischer Beitrag zum Problem der Tumorzellkinetik. Strahlentherapie 57 (1964) 193 - 197
- 17 Gerstenberg, E.: Die Wachstumsrate maligner Tumoren. Münch. med. Wschr. 106 (1964) 670 - 674
- 18 Gerstenberg, E.: Die Tumorverdoppelungszeit, ihre röntgenologische Bestimmung und ihre Bedeutung für die Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 101 (1964) 39 - 46
- 19 Gerstenberg, E.: Die Wachstumsgeschwindigkeit maligner Tumoren. Radiobiol. Radiother. 6 (1965) 325 - 331
- 20 Hegemann, G.: Metastasenprobleme in der Chirurgie. Wien. med. Wschr. 117 (1967) 175

- 21 Hegemann, G.: Fortschritte in der Tumorchirurgie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 78 (1972) 62
- 22 Hegemann, G., E. Mühe: Die Resektion von Metastasen und Rezidiven. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 989 - 993
- 23 Joseph, W.J., D.L. Morton, P.C. Adkins: Prognostic significance of tumour doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg. 61 (1971) 23 - 32
- 24 Keller, H.L., S. Kallert: Die röntgenologische Ermittlung der Wachstumsrate bei metastatischen Rundherden in der Lunge, ihre Bedeutung und Folgerungen. Fortschr. Röntgenstr. 104 (1966) 504 - 507
- 25 Keller, H.L., S. Kallert: Die Genauigkeit der röntgenologischen Bestimmung der Verdoppelungszeit von Rundherden der Lunge. Fortschr. Röntgenstr. 109 (1968) 315 - 318
- 26 Kenez, J., L. Thoroczkay: Leukämoide Reaktion bei Lungentumoren. Med. Klin. 67 (1972) 1468 - 1469
- 27 Klein, H.O., K.J. Lennartz, R. Gross, M. Eder, R. Fischer: In-vivo- und in-vitro-Untersuchungen zur Zellkinetik und Synchronisation menschlicher Tumorzellen. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1273 - 1282
- 28 Knox, W.E., E.M.K. Piller: Time of recurrence or cure of tumours in childhood. Lancet 1958/I, 188 - 191
- 29 Krokowski, E.: Betrachtung zur Dynamik des Geschwulstwachstums. Strahlentherapie 57 (1964) 189 - 192

- 30 Krokowski, E.: Praktische Folgerungen aus der dynamischen Betrachtung des Geschwulstwachstums. Radiobiol. Radiother. 6 (1965) 505 - 509
- 31 Krokowski, E.: Die Verdoppelungszeit von bösartigen Tumoren - ihr Wert für die Krebsbekämpfung. Wien. klin. Wschr. 77 (1965) 258 - 259
- 32 Kusama, S., J.S. Spratt jr., W.J. Donegan, F.R. Watson, C. Cunningham: The gross rates of growth of human mammary carcinoma. Cancer 30 (1972) 594 - 599
- 33 Mayneord, W.V.: On a law of growth of Jensen's rat sarcoma. Amer. J. Cancer 16 (1932) 841 - 846
- 34 Nakata, H., K. Matsuura, W.J. Russell: Roentgenologic observations of lung carcinoma. Radiology 95 (1970) 623 - 627
- 35 Nathan, M.H., V.P. Collins, R.A. Adams: Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. Radiology 79 (1962) 221 - 232
- 36 Deser, H., E. Krokowski, E. Gerstenberg: Die Bedeutung der Verdoppelungszeit von Tumoren für die Krebsbekämpfung. Münch. med. Wschr. (1964) 675 - 680
- 37 Deser, H.: Krebsbekämpfung: Hoffnung und Realität. Thieme, Stuttgart 1974
- 38 Schinz, H.R.: Das TNM - System bei den wichtigsten Krebslokalisationen. Fortschr. Röntgenstr. 91 (1959) 550 - 552
- 39 Schwarz, H., G. Wolff: Mathematische Betrachtungen zum Wachstum von Geschwülsten. Acta biol. med. german. 13 (1964) 378 - 398

- 40 Spratt, J.S. jr., T.L. Spratt: Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. Ann. Surg. 159 (1964) 161 - 171
- 41 Spratt, J.S.: Locally reccurent cancer after radical mastectomy. Cancer 20 (1967) 1051 - 1053
- 42 Theuring, F.: Die Spätrezidive im Obduktionsmaterial von 1954 - 1963 des Institutes für Pathologie der Medizinischen Akademie Magedeburg. Arch. Geschwulstforsch. 27 (1966) 24 - 38
- 43 UICC: TNM, General Rules, 2nd ed. Geneva 1974
- 44 Welin, S., S.J. Youker, J.S. Spratt: The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum. Amer. J. Roentgenol. 90 (1963) 673 - 687
- 45 Weiss, W., K. Boucot, D.A. Cooper: Growth rate in the detection and prognosis of bronchogenic carcinoma. J. Amer. med. Ass. 198 (1966) 1246 - 1252
- 46 Wolff, G., H. Schwarz, K.J. Bohn: Über das Wachstum von benignen Lungengeschwülsten und Lungenmetastasen. Med. Klin. 59 (1964) 1817 - 1823
- 47 Wolff, G., H.Schwarz, K.J. Bohn: Über das Wachstum des Bronchialkarzinoms. Dtsch. Gesundh.-Wesen 19 (1964) 2129 - 2136
- 48 Wolff, G.: Die Bedeutung der Verdoppelungszeit für die Differentialdiagnose von Rundherden. Fortschr. Röntgenstr. 101 (1964) 366 - 370
- 49 Wolff, G.: Über das Wachstum menschlicher Geschwülste. Arch. Geschwulstforsch. 29 (1967) 98 - 108

- 50 Youter, J.E., S. Welin, G. Main: Computer analysis in the differentiation of benign and malignant polypoid lesions of the colon. Radiology 90 (1968) 794 - 797

Ich danke

Herrn Prof. Dr. med. F. P. Gall

für die großzügige Überlassung des Themas,

Herrn Oberarzt Prof. Dr. med. E. Mühe

für die zuvorkommende, stets hilfsbereite  
Betreuung und

Herrn Prof. Dr. med. P. Hermanek, Leiter

der Abteilung für klinische Pathologie,

für die freundliche Unterstützung bei der

Auswertung schwieriger Histologiebefunde.



L E B E N S L A U F

Thomas Löffler, Buchenweg 1, 8601 Gundelsheim

|                                                      |                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. Oktober 1950                                     | geboren in Tübingen<br>Vater: Gerhard Löffler, Pfarrer<br>Mutter: Liselore Löffler, geborene Siemann,<br>Hausfrau                      |
| 1957 - 1958                                          | Volksschule Waldfischbach/Pfalz                                                                                                        |
| 1958 - 1961                                          | Volksschule Landau - Ost                                                                                                               |
| 1961 - 1966                                          | Besuch des Humanistischen Eduard -<br>Spranger - Gymnasiums Landau                                                                     |
| 1966 - 1969                                          | Besuch des Gymnasium Fridericianum<br>Erlangen                                                                                         |
| Wintersemester<br>1969 bis<br>Sommersemester<br>1975 | Studium der Medizin an der<br>Friedrich-Alexander-Universität<br>Erlangen-Nürnberg<br>mit Ablegen des medizinischen Staats-<br>examens |
| 1975                                                 | Heirat mit Annick Pichon aus Lyon                                                                                                      |
| 1975 bis 1977                                        | Medizinalassistent an der Universitäts-<br>kinderklinik Erlangen und am Kreiskran-<br>kenhaus Lauf                                     |
| 1976                                                 | Geburt des Sohnes Yann                                                                                                                 |
| 1977 bis 1978                                        | Ableisten der Wehrpflicht als Stabsarzt<br>an der Otto Lilienthal-Kaserne Roth bei<br>Nürnberg                                         |
| 1978                                                 | Geburt der Tochter Nathalie                                                                                                            |
| 1978                                                 | Beginn der Arbeit als Assistenzarzt an<br>der Staatlichen Frauenklinik und<br>Hebammenschule Bamberg                                   |
| 1980                                                 | Geburt der Tochter Sarina                                                                                                              |





